

LEÇONS

DE

CHIMIE BIOLOGIQUE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

PRINCIPAUX OUVRAGES DU MÊME AUTEUR

COURS DE CHIMIE MINÉRALE ET ORGANIQUE. Deuxième édition revue et mise au courant des travaux les plus récents, 2 volumes in-8°.

On vend séparément :

Chimie minérale, 1 volume grand in-8° de 672 pages avec 244 figures dans le texte (Paris 1895).

Chimie organique, 1 volume grand in-8° de 736 pages avec 72 figures dans le texte (Paris 1896).

LEÇONS DE CHIMIE BIOLOGIQUE, NORMALE ET PATHOLOGIQUE, publiées avec la collaboration de Maurice Arthus, professeur de Chimie physiologique à l'Université de Fribourg, 1 volume grand in-8° avec 110 figures dans le texte (Paris 1897).

L'ensemble de ces deux ouvrages constitue la 2e édition du ***Cours de Chimie minérale, organique et biologique*** *publié en 3 volumes par M. Gautier (1895-1897).*

LES TOXINES MICROBIENNES ET ANIMALES, 1 volume in-8° avec 20 figures dans le texte (Paris 1896).

LA CHIMIE DE LA CELLULE VIVANTE, 1 volume petit in-8° de l'*Encyclopédie des Aide-Mémoire* (Paris 1895).

SOPHISTICATION ET ANALYSE DES VINS, 4e édition, 1 vol. in-12 (Paris 1891).

33630. — Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus.

LEÇONS

DE

CHIMIE BIOLOGIQUE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

PAR

ARMAND GAUTIER

Professeur de Chimie de la Faculté de médecine de Paris

Membre de l'Institut

Membre de l'Académie de médecine

DEUXIÈME ÉDITION

Revue et mise au courant des travaux les plus récents

AVEC 110 FIGURES DANS LE TEXTE

CES LEÇONS COMPLÈTENT LE COURS DE CHIMIE DE M. LE PROFESSEUR A. GAUTIER

ELLES SONT PUBLIÉES AVEC LA COLLABORATION

DE

MAURICE ARTHUS

Professeur de Physiologie et de Chimie physiologique

à l'Université de Fribourg (Suisse)

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1897

PRÉFACE

DE LA DEUXIÈME ÉDITION

Les *Leçons de Chimie biologique* que je publie aujourd'hui complètent la 2e édition de mon COURS DE CHIMIE.

Quoiqu'il ne se soit écoulé que quatre années depuis la première publication de cet Ouvrage, les transformations de la chimie des êtres vivants ont été si rapides, que j'ai dû introduire de grands changements dans cette réimpression. Je signalerai, parmi les chapitres que j'ai le plus modifiés, ceux qui sont relatifs aux principes albuminoïdes, aux nucléoalbumines, aux albumotoxines, aux ferments, aux ptomaïnes, à la digestion, à la coagulation du sang, à l'origine anaérobie de l'urée, à la vie chimique de la cellule, aux mécanismes des transformations des principes de l'organisme.

Pour achever rapidement cette 2e édition, je me suis adjoint un jeune savant déjà connu par ses belles recherches sur le sang, sur les ferments solubles, etc., M. Maurice Arthus, professeur de physiologie à l'Université de Fribourg. Il a bien voulu travailler avec moi aux parties physiologiques de ce volume, et il est ainsi devenu fort utilement mon collaborateur.

J'ai voulu faire de cet Ouvrage un livre d'étude aussi bien que de laboratoire, et me suis décidé dans cette édition, à donner la bibliographie et à citer les sources, renvoyant le lecteur, chaque fois qu'il était nécessaire, aux mémoires originaux qu'il pourra consulter dans le détail pour compléter son instruction ou s'aider à des travaux personnels.

Le domaine de la chimie des êtres vivants grandit et s'éclaire chaque jour plus magnifiquement. Mais que de mines encore cachées, que de découvertes à faire ! Puissent ces *Leçons* entraîner vers cette étude passionnante des esprits nouveaux, nos élèves aujourd'hui, demain nos successeurs.

ARMAND GAUTIER.

Novembre 1896.

TABLE DES MATIÈRES

DEUXIÈME PARTIE

TISSUS, HUMEURS ET SÉCRÉTIONS

TROISIÈME PARTIE

FONCTIONS GÉNÉRALES

QUATRIÈME PARTIE

MÉCANISMES DE LA NUTRITION GÉNÉRALE

CINQUIÈME PARTIE
SOURCES DE L'ÉNERGIE
CHALEUR ET TRAVAIL

COURS

DE

CHIMIE BIOLOGIQUE

PREMIÈRE LEÇON — INTRODUCTION

COMMENT SE MANIFESTE LA VIE. — LA MATIÈRE ORGANISÉE. — LA CELLULE.

Depuis que son illustre fondateur, Lavoisier, découvrait les sources de la chaleur et de l'activité des êtres vivants, un siècle a suffi à la chimie biologique pour faire tomber les barrières qui séparaient le monde minéral du monde organique, et démontrer qu'il n'est aucun produit de la vie qui ne puisse être fait de main d'homme, aucun des phénomènes matériels dont nos organes sont le siège, qui ne soit soumis aux lois immuables qui régissent les corps bruts.

La chimie biologique est devenue l'une des branches de la chimie générale : elle étudie les principes qui entrent dans la constitution des êtres vivants, les lois qui président à la formation de ces principes, à leurs réactions réciproques et à leur désassimilation généralement corrélative d'une production de chaleur ou de travail nécessaires au fonctionnement vital.

La *vie* résulte d'un état d'organisation, et corrélativement d'évolution, transmis, grâce aux matières de la génération, par un être antérieur qui lui-même a été le siège d'une évolution semblable [1]. La nature

[1] Littré dit excellemment : « La vie est *l'état d'activité de la substance organisée.* » — Cl. Bernard observe que les êtres vivants démontrent un *plan organique suivant lequel se dirigent les phénomènes physico-chimiques* dus aux agents physiques producteurs de ces phénomènes, mais que ces agents *ne dirigent pas* (*Phénomènes de la vie*, t. Ier, p. 51). C'est à peu près la pensée que Chevreul émettait en 1824 : « Un corps organisé, dit-il, a en lui la propriété de se développer avec une constance admirable dans la forme de son espèce, et la faculté de donner naissance à des individus qui reproduisent à leur tour cette même forme.... » Et il ajoute : « C'est là où se trouve pour nous le mystère de la vie, et non dans la nature des forces auxquelles on peut rapporter immédiatement les phénomènes. » (*Considérations générales sur l'analyse organique*, et *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, t. V, p. 175). Nous résumerons nous-mêmes notre pensée en disant : Les générateurs

de la cause qui fait qu'une plante ou un animal naît, croît et se reproduit suivant le plan antérieurement suivi par ses générateurs, reste pour nous obscure. Mais nous pouvons constater que chez l'être vivant non seulement la substance dont il est formé est toujours soumise aux forces physico-chimiques qui agissent sur la matière inerte, mais encore que la plante ou l'animal empruntent toute leur énergie soit au monde extérieur, soit aux transformations que les principes qui les constituent subissent suivant les lois immuables qui régissent toute matière pondérable, qu'elle soit vivante ou non, organique ou minérale.

Artificiels ou produits par les animaux ou les plantes, les principes constitutifs des êtres vivants jouent les mêmes rôles, répondent aux mêmes réactions sous l'influence de l'oxygène, de l'eau, des réactifs, de la chaleur, etc., et ce qui est plus expressif encore, *ils produisent ou consomment dans l'organisme vivant, pour un même changement d'état, et quelles que soient les transformations intermédiaires qu'ils subissent, les mêmes quantités de chaleur définitives, de travail*, ou plus généralement *d'énergie sensible que dans nos appareils inertes*. L'animal peut imprimer du mouvement à ses organes, modifier la composition ou la forme de ses tissus, mais l'énergie nécessaire à ces actes, il l'emprunte, grâce aux transformations chimiques ou physiques dont il est le siège, à la force en réserve dans les principes dont il est formé; cette énergie, réelle ou potentielle, disparaît chez lui proportionnellement à la quantité de travail chimique ou mécanique qui s'est corrélativement produit. En un mot, la vie *dirige* l'énergie, mais ne la produit pas; elle ne manifeste sa puissance que par *l'ordre, la direction* des phénomènes. Dans des conditions physiques et chimiques semblables, des résultats identiques se produiront toujours chez l'être vivant, comme ils se produisaient en dehors de lui, sans que la vie modifie jamais les forces matérielles et sans qu'elle équivale ou se substitue à ces forces [1].

transmettent l'*organisation*. les agents physico-chimiques lui fournissent l'énergie, qui se *transforme* et se *dirige* suivant le plan de la matière reçue du générateur.

[1] Ce qu'on a nommé *force vitale*, *principe vital*, n'est pas une *force*. Une force est ce qui est apte à agir sur un corps ou système de corps matériels, pour en modifier l'énergie mécanique, physique ou chimique, *en disparaissant proportionnellement* aux modifications ainsi produites. Les êtres vivants se manifestent à nous à la fois par des *phénomènes mécaniques* ou *physico-chimiques* qui mettent en jeu des forces susceptibles de mesure, et aussi par des *formes*, c'est-à-dire par l'*ordre*, le *plan* des phénomènes dont ils sont le siège. A ces manifestations propres à la plante comme à l'animal, viennent se joindre chez ce dernier les manifestations supérieures de la sensation, de la conscience, de la mémoire, de la pensée, etc. De ces trois ordres de phénomènes, seuls les phénomènes *mécaniques*, *physiques et chimiques* seront étudiés dans cet Ouvrage, parce que seuls ils sont susceptibles d'équivalence entre eux et de mesure pondérable.

L'animal fonctionne grâce aux modifications incessantes des principes qui le composent; il en résulte une quantité d'énergie qui de potentielle ou latente devient actuelle et se manifeste par les changements dans la température, le mouvement, la nature des principes chimiques

L'organisme est l'instrument de la vie, mais il ne suffit pas à constituer l'état de vie réalisée. Une graine, un microbe ou sa spore desséchés, un colpode, un rotifère privés d'eau, ont la vie en puissance; en réalité *ils ne vivent pas*, pas même, comme le pensait Cl. Bernard, d'une *vie latente* [1]. Ce sont des machines aptes à fonctionner, des horloges montées prêtes à marquer l'heure. Ces organismes ne deviendront le siège des manifestations qui constituent l'*état de vie*, que si des causes déterminantes : l'humidité, la chaleur, une première vibration communiquée, etc., leur fournissent les conditions nécessaires à la réalisation de l'énergie virtuelle que tiennent en réserve leurs matériaux chimiques, ou aux transformations successives de celle qui peut leur être fournie par le milieu ambiant. Alors seulement le passage et les transformations de cette énergie à travers ces appareils complexes deviendront la cause de la série de manifestations que nous appelons l'*état de vie*.

L'animal et le végétal sont *organisés*, c'est-à-dire constitués par une agrégation de matériaux unis entre eux suivant le plan que chaque être a reçu d'un être semblable à lui et qu'il transmet à l'être procréé par la matière de la génération. C'est de l'*organisation* que dérivent l'ordre et la succession des manifestations vitales; mais chez les êtres doués de vie, il n'y a ni apparition de propriétés ou de forces matérielles nouvelles, ni transformation des forces proprement dites en une prétendue énergie d'ordre vital.

constitutifs des organes. Mais toujours pour un même cycle de transformations matérielles, les mêmes quantités, ou des quantités équivalentes, de chaleur, de travail extérieur ou intérieur apparaîtront dans une machine inerte, un calorimètre, ou chez un animal, que celui-ci soit un amibe, un mollusque ou un homme, qu'il sente ou pense, ou bien que, durant le temps que l'on considère, il soit resté inerte à ce point de vue. La sensation, la mémoire, la pensée, sont *des perceptions, des appréciations de formes ou de rapports* (ce qui est tout un), mais elles ne sont pas des *modes de l'énergie* et n'ont pas d'équivalent mécanique. Un artiste tire de son violon une succession de sons qui font naître en nous la sensation d'une idée musicale : Le travail matériel du bras, des cordes, de l'archet, les vibrations de l'air et des nerfs acoustiques, la transmission au cerveau et l'impression que celui-ci reçoit, constituent une suite de phénomènes mécaniques et chimiques, susceptibles de mesure et d'équivalence. Quant à la *perception intérieure* des formes transmises, de l'impression reçue, perception d'où va résulter la comparaison ou *la pensée*, elle est absolument immatérielle : en effet, les mêmes sons produits dans un ordre inverse, ou dans un ordre réglé par le hasard, auraient produit dans le cerveau des impressions successives semblables aux premières, *à l'ordre près*, et cela avec la même dépense d'énergie. Mais l'ordre changé, la perception intérieure, le sentiment des rapports, change ou devient nul. C'est cette vue intérieure de l'ordre, des rapports, de la forme, qui n'a et ne saurait avoir d'équivalence mécanique, parce qu'une forme ou un rapport n'en ont pas, à plus forte raison le jugement, la vue intérieure, de cette forme ou de ce rapport, la pensée.

Spinosa, ÉTHIQUE, Part. II, proposition XIII, dit : « Ce qui constitue l'état de conscience et de pensée chez l'homme, c'est la sensation intérieure de ses organes corporels, c'est-à-dire des modalités de l'étendue que ces organes représentent actuellement et rien d'autre. » Puis, insistant sur cette puissante et profonde conception, il ajoute : « L'esprit ne se connaît lui-même que par *la perception interne des formes* qui affectent le corps. »

[1] Voir à ce sujet les expériences de M. Jodin sur les graines conservées et les réflexions dont j'ai fait suivre cet important mémoire aux *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*. t. CXXII, mai 1896.

La matière organisée. — Les phénomènes essentiellement propres aux êtres vivants sont *l'assimilation et la reproduction*. Par l'*assimilation*, un être vivant, placé dans des conditions favorables à sa nutrition, transforme les matières qui se présentent à lui dans la série de principes, souvent chimiquement très différents, dont sont construits ses cellules. Quelque variable que soit la nature des substances alimentaires initiales, l'animal ou le végétal arrive à former, grâce à l'assimilation, les principes invariables qui lui sont propres. La *reproduction* est cette propriété par laquelle un organisme vivant, après être passé par divers états préparatoires, arrive à reproduire un être semblable à lui-même, c'est-à-dire composé des mêmes substances semblablement organisées. Ces deux propriétés caractéristiques réunies, *assimilation* et *reproduction*, ne se manifestent que chez les êtres vivants.

Pouvons-nous nous faire une idée de la matière organisée et vivante? Diffère-t-elle essentiellement de la matière brute; réagit-elle comme elle? Ou plutôt, composée des mêmes éléments, doit-elle ses propriétés, en apparence si dissemblables, à son mode d'association en tissus, cellules ou plastides, de sorte que si ce mode d'association venait à disparaître, l'organisation et la vie s'évanouiraient avec elles?

Constatons d'abord que les matières vivantes contiennent les mêmes éléments que les corps organiques ou minéraux inertes : carbone, hydrogène, oxygène, azote, soufre, potassium, sodium, phosphore, chlore, etc., associés en principes définis jouissant des fonctions chimiques ordinaires : nitriles, amides, aldéhydes, alcaloïdes, acides, corps gras, sels divers, etc., auxquels il faut joindre une grande famille de composés très complexes et toujours présents, les matières albuminoïdes. Ces divers principes immédiats, identiques à ceux que nous pouvons reproduire artificiellement ou que nous extrayons des produits naturels inertes, s'associent pour former les tissus suivant des modes qui nous sont inconnus. Ils peuvent se réunir aussi en masses à peu près dénuées de toute figure sensible, mais douées cependant de ce que nous nommons les *propriétés vitales*. La matière granuleuse et hyaloïde de la plasmodie des myxomycètes et des amibes, le voile mycodermique de certaines levures, ne présentent aucune cellule, aucune trace de figuration sensible au microscope; ce sont des *plasmas*, sortes de substances semi-fluides, semi-transparentes, parsemées de nombreuses et fines granulations, où le microscope ne parvient à rien déceler de plus. A peine si dans ces masses informes, véritables nébuleuses microscopiques, des condensations plus ou moins grandes de matière laissent apercevoir çà et là des apparences de stries, de trabécules irrégulières, qui se déplacent et disparaissent sous les yeux. Ces

substances protoplasmiques non figurées n'en sont pas moins douées de réactions vitales : elles sont *irritables*, c'est-à-dire qu'elles se contractent, se meuvent, sécrètent, se modifient visiblement sous l'influence des excitants physiques, chimiques ou mécaniques. Elles sont *aptes à se nourrir*; elles *assimilent* et désassimilent corrélativement; elles peuvent *se reproduire*. Ce sont là les caractères essentiels de la vie, et chacune des plus petites parties de ces plasmas diffluents et sans forme en est douée et par conséquent est organisée et vivante.

La vie (et avec elle l'organisation) n'est donc pas une propriété inhérente à l'individu, au tissu, à la cellule même, mais à leurs dernières particules. La vie existe dans la plus petite masse de protoplasma en train de se modifier, et l'organisation latente y est rendue sensible par les manifestations qui s'y produisent. Or, celles-ci, nous l'avons vu, ne consistent en dernière analyse qu'en une série de phénomènes physico-chimiques; elles ne peuvent apparaître que dans les conditions matérielles définies de température, d'électricité, d'humidité, de milieu acide, neutre ou alcalin, d'accès ou d'absence d'oxygène, qui, dans les mêmes conditions, déterminent les réactions physico-chimiques habituelles des corps bruts. Nous sommes donc amenés à conclure que c'est dans les mécanismes qui gouvernent ces réactions, *c'est-à-dire dans la structure et l'organisation des molécules chimiques dernières qui composent les protoplasmas, et dans leur mode physique d'association, qu'il faut chercher l'origine des phénomènes élémentaires de la vie*. En définitive, nous pouvons réduire ceux-ci à une suite d'oxydations, de réductions, d'hydratations, de dédoublements ou de synthèses que déterminent et dirigent dans les tissus complexes de l'être vivant les conditions du milieu intérieur et extérieur.

Un tissu, un organe tel que le foie, le muscle, le cerveau, etc., sont d'un ordre d'organisation bien plus compliquée qu'un protoplasma informe, une masse zoogléique vivante, elle-même infiniment plus complexe que les molécules chimiques qui la composent. Mais tissus et organes sont composés d'un élément fondamental, la *cellule* ou plastide, où se passe l'ensemble des transformations qui constituent la vie. Il semble donc utile dans cette *Introduction*, avant d'aborder l'étude des phénomènes physico-chimiques de l'être vivant tout entier, de dire quelques mots de la cellule, de son fonctionnement et du rôle qu'y joue chacune de ses parties constituantes.

La cellule. — Elle est souvent, mais non toujours, formée d'une enveloppe de matière, albumineuse chez l'animal, cellulosique dans la plante, contenant une masse diffluente semi-solide, le *protoplasma*, et un *noyau* qui en occupe le centre ou la périphérie.

La masse protoplasmique est constituée par une matière finement

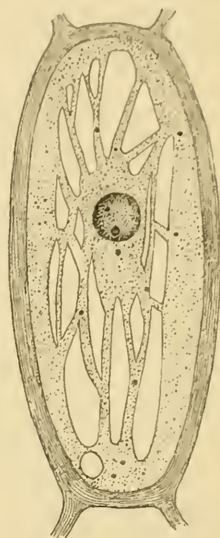
granuleuse, hyaline, molle, contractile, cohérente et extensible, contenant de 75 à 85 pour 100 d'eau, un peu plus dense que l'eau distillée, de réfrangibilité variable suivant le point que l'on considère. Cette masse protoplasmique peut remplir la totalité des jeunes cellules, mais le plus souvent elle est condensée autour du noyau, et forme aussi, surtout dans le végétal, comme une sorte de tapis placé contre la paroi interne de l'enveloppe de la cellule. Un réseau plus ou moins fin, d'aspect variable et changeant, traverse et réunit les diverses parties du protoplasma.

Ce réseau est formé de fibrilles d'une substance analogue à l'albumine d'œuf, la *plastine*. Elle diffère de cette albumine en ce qu'elle résiste à l'action de la digestion peptique ou pancréatique, et qu'elle est insoluble dans la potasse et dans les solutions de sel marin. Elle se distingue donc à la fois, comme nous le verrons, des nucléines et des fibrines qu'attaquent ces derniers dissolvants. Les membranes ou fibrilles du protoplasma enserrent dans leur réseau un suc, le *cytochyme* de Strasburger, très riche en matières albuminoïdes solubles, spéciales à chaque espèce de cellules. Les principales sont : les albumines, les globulines, les nucléo-albumines, de faibles proportions d'albumoses, substances mélangées ou faiblement unies aux lécithines, protagons, diastases, etc., et à des sels minéraux riches en potasse et phosphates divers.

Sous les influences les plus variées, chaleur, humidité ou sécheresse extérieure, présence de certains sels dans le milieu où baigne la cellule, action de l'oxygène, incitations lumineuses, électriques ou mécaniques, en un mot grâce aux modifications de toute sorte survenues dans le milieu ambiant ou intérieur, le protoplasma change lentement de forme à la façon de ces êtres inférieurs, les amibes, qui ne sont en réalité que du protoplasma nu. Il se rétracte, émet des prolongements, se creuse de vacuoles, modifie localement sa réfringence. Dans l'intérieur de ses tractus, les granulations microscopiques se déplacent plus ou moins rapidement. Le protoplasma est donc le siège de modifications incessantes et d'une véritable circulation.

Dans les cellules de la plante, ces phénomènes sont plus faciles à suivre : entre les trabécules protoplasmiques on voit se creuser des vacuoles à formes variables (fig. 1). Elles contiennent une liqueur presque transparente et toujours acide, au moins chez les végétaux, alors que la masse protoplasmique est toujours alcaline. Les parois vacuolaires que forment les fibrilles protoplasmiques sont mues d'un mouvement pulsatile continu. Nul doute qu'à travers ces parois il ne s'établisse, par osmose ou sécrétion, un échange dont les matériaux du protoplasma font les frais. Ce qui est certain, c'est qu'il s'emmagasine, dans les vacuoles, des acides, des sels, des matières colorantes, des sucres, des graisses, de l'amidon, des alcaloïdes, des diastases, et une très

faible proportion de substance protéique. Presque tous ces matériaux n'existant que dans ces vacuoles sont, par conséquent, des *produits sécrétés*, issus du protoplasma ou de quelques-unes de ses parties. Ces observations, soigneusement suivies chez les plantes, ont été faites aussi pour certaines cellules animales. Des vacuoles ont été décrites par Ranvier dans les cellules mucigènes, dans les cellules granuleuses des séreuses. Elles sont très remarquables dans le tissu cartilagineux, où elles se remplissent peu à peu d'un produit spécial, le chondromucoïde, etc. C'est dans ces vacuoles animales que s'emmagasinent l'eau, l'acide carbonique, les graisses, l'urée, les uréides, le glycogène, les leucomaïnes, les ferments, les pigments, les sels, etc.


Fig. 1. — Cellule végétale avec son enveloppe de cellulose son protoplasma, son noyau, ses vacuoles ici représentées vides, et ses granulations protoplasmiques.

Les granulations du protoplasma sont variables; il en est de grasses, il en est de protéiques, il en est aussi de minérales. Mais certaines sont assurément douées d'une organisation propre : chez le végétal, dans les cellules de la feuille, on en voit qui, sous l'action de la lumière, se chargent de chlorophylle et forment ainsi le grain chlorophyllien apte à décomposer l'acide carbonique et l'eau, que lui apporte la sève, substances avec lesquelles ces plastidules forment d'emblée du sucre, en dégageant de l'oxygène, ainsi que nous le verrons. D'autres granulations sécrètent le ferment grâce auquel ce sucre se changera en amidon qui vient autour du plastidule amylogène spécifique, former peu à peu ses couches concentriques; d'autres produisent l'osséine, l'élastine, la chitine, les graisses, etc. Dans les cellules de la muqueuse de l'estomac, il est des granulations qui sécrètent le ferment pepsique, d'autres l'acide chlorhydrique, au sein d'un protoplasma essentiellement alcalin. Dans la cellule vasoformatrice de Ranvier, et dans les cellules rouges de la moelle des os et de la rate, apparaissent de petits amas d'une matière albuminoïde spéciale qui se chargent d'une substance faiblement acide et colorée, l'hémoglobine; ces amas deviendront le globule rouge du sang.

Ces granulations ou plastidules du protoplasma (*microsomes*, *bioblastes*, etc.) sont donc des organismes déjà très complexes, mélangés dans les cellules de l'embryon, séparés dans les cellules spécialisées. Ils sont chargés de produire, chacun suivant son espèce, des êtres chimiques nouveaux, qui peuvent s'agréger sous forme pseudo-organisée, comme le granule d'amidon, ou s'organiser comme le glomérule chlorophyllien, la

fibre élastique ou musculaire, le cylindre-axe des cellules nerveuses, etc. Mais le fonctionnement de ces plastidules est spécifique en ce sens que chaque variété est le siège d'une assimilation et de la formation d'un produit qui lui est propre. Quant à l'usage ou à l'organisation des matériaux issus des plastidules, ils sont liés, comme on va le voir, à la vie générale de la cellule et aux incitations du noyau.

Unique, ou quelquefois multiple, ce noyau, petite cellule incluse dans la grande, est muni d'une enveloppe hyaline propre, contenant un suc alcalin presque transparent (*suc nucléaire*). Il est parsemé de légères granulations, dont une plus importante et plus grosse, le *nucléole*. Dans ce suc baigne un certain nombre de filaments presque transparents généralement enchevêtrés en une pelote inextricable durant le temps dit de repos, c'est-à-dire tant que la jeune cellule n'est pas adulte (fig. 2). Ces filaments, appelés *filaments chromatiques*, sont formés d'un subtratum semi-solide, contenant à l'intérieur des corpuscules, régulièrement espacés, d'une matière acide spécifique riche en phosphore, la nucléine. Elle possède la propriété de fixer les colorants basiques, entre autres la safranine. Chaque corpuscule de nucléine est séparé du suivant par une substance hyaline, l'*hyaloplasma*, qui paraît de nature alcaline. Cette disposition rappelle un peu celle d'une pile de Volta (fig. 3).

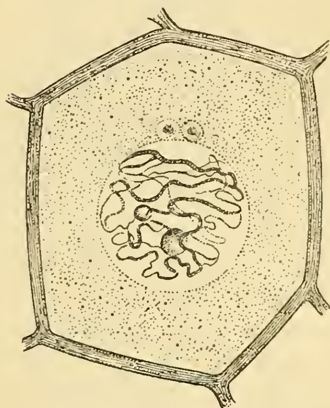


Fig. 2. — Cellule végétale avec son noyau central contenant le peloton de ses filaments chromatiques enchevêtrés et son nucléole.



Fig. 3. Filament chromatique très grossi.

Lorsque la cellule suffisamment nourrie est devenue adulte, alors commence la série des transformations d'où résultera son dédoublement en deux cellules nouvelles : on voit apparaître d'abord dans le protoplasma deux centres remarquables, véritables foyers d'où semblent bientôt rayonner les fibres protoplasmiques; ce sont les *asters*. L'enveloppe hyaline du noyau disparaît, et les prolongements filamenteux (*filaments achromatiques*) partis des deux asters finissent par se réunir à travers l'ancien noyau dont l'enveloppe se résorbe (fig. 4). En même temps les filaments chromatiques du noyau se contractent sur eux-mêmes ; la partie claire, l'*hyaloplasma* interdiscoïdaire, disparaît. L'on peut dès lors compter ces filaments et s'assurer qu'ils sont toujours en nombre égal dans toutes les cellules d'une même espèce végétale. Chacun d'eux paraît, comme à

l'état turgide, attaché perpendiculairement par sa tête à l'un des filaments achromatiques partant des asters. Plus tard encore, on voit ces filaments chromatiques de l'ancien noyau se dédoubler parallèlement à leur longueur et chaque moitié latérale se séparer, lentement tirée vers l'un des asters par la fibrille astérienne à laquelle elle est attachée (fig. 5). Alors commencent à se dessiner les linéaments d'une paroi cellulaire nouvelle (fig. 6) : il apparaît un sillon, premier indice du dédoublement définitif de la cellule mère. Chacune des deux cellules filles qui se forment ainsi emporte donc avec elle, et en même nombre, la moitié des filaments chromatiques, et une part du protoplasma de la cellule qui leur a donné naissance, avec ses plastidules. Cette subdivision se produit de même dans toutes les cellules successives qui formeront l'être vivant, depuis la fusion de l'ovule femelle primitif avec la cellule génératrice mâle.



Fig. 4. — État adulte de la cellule. On voit les deux asters en haut et en bas réunis par le réseau des filaments achromatiques auxquels s'attachent, par leur tête, les filaments chromatiques turgides et rétractés. L'enveloppe du noyau a disparu.

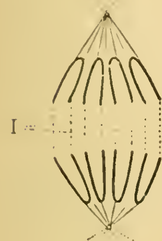


Fig. 5. — Schéma de l'entraînement des filaments chromatiques vers les deux asters.

Mais s'il y a division de chaque filament chromatique du noyau, rien n'indique qu'il en soit de même des plastidules de la cellule mère; ils se répartissent dans chaque cellule nouvelle sans se dédoubler. Il s'ensuit qu'au bout d'un nombre suffisant de multiplications cellulaires, si les plastidules de nature différente étaient primitivement en nombre inégal, ils se répartiront peu à peu dans les cellules filles, en nombres relatifs de plus en plus différents, jusqu'à ce que certaines de ces cellules ne contiennent plus qu'une même sorte de plastidules, en *un mot, jusqu'à ce que les cellules qui en résultent soient différenciées*. Ainsi se for-

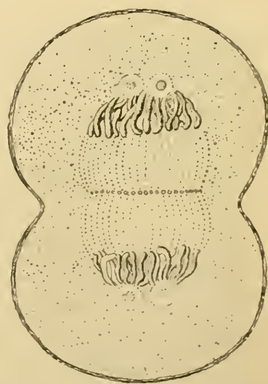


Fig. 6. — Commencement de formation d'une paroi intracellulaire qui divisera la cellule mère en deux cellules filles emportant chacune la moitié des filaments chromatiques.

meront des cellules donnant naissance définitivement chacune à des produits uniques ou à des tissus spéciaux [1].

Lorsque, grâce au dédoublement d'une cellule, deux cellules filles ont été produites, celles-ci restent en relation immédiate par une série de filaments très minces de protoplasma qui traversent les deux parois cellulaires; de telle sorte que le même phénomène se reproduisant indéfiniment, au moins dans les mêmes tissus, un grand réseau protoplasmique général met en connexion directe un nombre immense de cellules. Ces faits, bien observés chez le végétal, l'avaient été déjà par Ranvier chez les animaux pour les cellules endothéliales et pour celles du corps muqueux de Malpighi. Il est probable qu'il est de même ailleurs.

Le plastidule protoplasmique est l'*agent transformateur, assimilateur* de la matière inerte : il reçoit du sucre, il fournit de l'amidon; plongé dans un plasma général qui ne contient pas d'osséine, le protoplasma de la cellule osseuse forme cette substance et se l'approprie; avec des sels de fer, des phosphates et des albuminoïdes, le protoplasma cytoblastique fabrique la matière colorante du sang; avec du chlorure de sodium celui des cellules pariétales des glandes gastriques sécrète l'acide chlorhydrique, tandis que les granulations des cellules centrales forment de la pepsine que ne leur apporte pas le sang.

A son tour, le noyau est le *centre directeur* qui commande et fait concorder vers un but commun l'ensemble des actes dont la cellule est le siège. En effet, lorsqu'une cellule est mécaniquement séparée en deux parts dont l'une contient le noyau et l'autre le protoplasma [2], la partie contenant le noyau reproduit cette cellule tout entière, mais la portion uniquement protoplasmique restée sans noyau, tout en continuant quelque temps encore à fonctionner, dépérit bientôt et disparaît, sans se reproduire jamais. (*Balbiani.*)

Végétale ou animale, la cellule est donc constituée de deux parties vivantes et actives; l'une, le protoplasma, travaille, assimile la matière ambiante et en fait des matières différentes suivant l'espèce de chacun de ses plastidules constitutifs; c'est ainsi que sont formés l'amidon, les diastases, les graisses, la chlorophylle, les corps colorants, la matière

[1] Telle est la conséquence logique, obligée, de ce partage, et la cause à laquelle j'attribue la différenciation des tissus, des cellules, et de leurs produits chez les êtres un peu élevés en organisation. On remarquera que le même raisonnement s'applique même dans le cas où ces plastidules auraient l'aptitude de se reproduire, car si dans les cellules primitives chaque espèce de plastidule est en nombre différent, chaque espèce se reproduira en nombre d'autant plus grand qu'il y en a davantage, et par conséquent, pour un nombre de subdivisions suffisant à partir de la cellule primitive, il devra arriver que ces plastidules finiront par se séparer chacun suivant sa nature dans certaines cellules filles : il devra donc forcément arriver que celles-ci se différencient.

[2] Certains êtres inférieurs complets, tels que les *stentors*, sont formés d'une cellule unique à plusieurs noyaux. On peut s'arranger pour couper ces petits êtres en deux de façon à laisser le noyau ou les noyaux dans une même part, l'autre ne contenant que du protoplasma.

contractile, les substances osseuse, cartilagineuse, etc. L'autre, le noyau, préside à l'harmonie des fonctions de la cellule, à son organisation, et par conséquent à sa conservation et à sa reproduction.

Le protoplasma, par ses granulations spécifiques, est donc l'agent qui modifie directement la matière ambiante. Quel rapport existe-t-il entre son organisation complexe et ses fonctions? Il est difficile de le dire. Nous remarquerons seulement qu'il est formé d'une trame membraneuse légère contenant des parties liquides, et qu'en vertu du principe de l'électrotonus capillaire, chaque fois que de tels agencements viennent à changer de forme, apparaissent des phénomènes électriques et chimiques. De même, et réciproquement, chaque fois qu'une réaction chimique se passe entre des substances de nature différente séparées par les membranes protoplasmiques, des phénomènes de l'ordre des tensions électriques, ainsi que des changements de formes se manifestent. Entre la forme, l'électrotonus capillaire, les actions chimiques ou mécaniques dont la cellule est le siège, et les mêmes facteurs considérés dans le milieu où cette cellule est plongée, s'établissent donc des relations, des réactions, une sorte de fonctionnement physico-chimique mutuel. En définitive des transformations dont la cellule est le siège résulte une réalisation d'énergie grâce à laquelle les plastidules peuvent construire, chacune suivant leur nature, des substances nouvelles que le noyau associera ensuite, organisera, assurant ainsi le fonctionnement général, la conservation du plan et la reproduction de la cellule tout entière.

Ainsi ce petit organisme, la cellule, est comme le résumé de ce qui se passe dans l'individu tout entier. Celui-ci possède ses organes spéciaux : glandes, muscles, tissus divers, etc., organes producteurs, chacun suivant sa nature, de matières qui leur sont propres, et un appareil général qui met chacun de ces organes en connexion avec tous les autres, le centre cérébro-spinal, appareil analogue au noyau de la cellule, chimiquement par sa composition et physiologiquement par son rôle. Les organes proprement dits travaillent, assimilent, produisent chacun divers principes spécifiques; ceux-ci peuvent s'emmagasiner dans le tissu, la glande qui les forme; mais l'excitation nerveuse les dirige, grâce à la circulation, ou les dépense par combustion interstitielle ou autrement, suivant les besoins de l'être tout entier.

Comme l'individu complet, la cellule a ses organes séparés, les plastidules, organisés pour produire chacun leur matière spécifique. Mais quels sont dans ceux-ci les rouages essentiels correspondant aux cellules spécifiques des glandes et des tissus? Le microscope ne nous l'apprend pas. Cependant, dans cette granulation protoplasmique nous sommes obligés d'admettre une structure spécifique répondant à son

fonctionnement propre, et cette structure *est certainement en rapport avec la constitution même des principes chimiques définis dont sont construits ces plastidules*, à peu près comme la forme cristalline et les propriétés optiques ou élastiques d'un cristal dérivent de la forme de ses molécules intégrantes. C'est ainsi qu'interviennent certainement, dans la structure et le fonctionnement du protoplasma vivant, ou du moins de ses granulations spécifiques, la nature et la forme des principes spécifiques qui les constituent. Comme je l'ai montré autrefois, ce sont les variations de ces principes chimiques constitutifs eux-mêmes qui déterminent, en agissant sur le fonctionnement de la cellule, les variations de ses fonctions, et par elles les variations des races ou des espèces (1).

A travers le réseau chimique de la granulation spécifique du protoplasma, la matière se moule pour ainsi dire au passage pour se transformer en matériaux nouveaux, grâce à des phénomènes de dédoublement, d'hydratation, de réduction, d'oxydation, que nous analyserons avec soin dans la *Quatrième Partie* de cet ouvrage. Pour le moment il suffit de s'en tenir à la notion déjà très complexe de la cellule et du rôle relatif de ses diverses parties, et avant de chercher à expliquer les phénomènes physico-chimiques qui s'y passent, commençons par les constater.

DEUXIÈME LEÇON

INTRODUCTION (*suite*). — **MÉCANISMES CHIMIQUES PRODUCTEURS D'ÉNERGIE. LA VIE AÉROBIE ET LA VIE ANAÉROBIE. — FONCTION CHLOROPHYLLIENNE.**

Un premier coup d'œil jeté sur les êtres vivants nous les fait classer en deux groupes distincts : les *plantes* qui s'épanouissent silencieusement à la lumière; les *animaux* qui croissent aussi, mais dont les mouvements actifs marquent les impressions et les volontés. En y regardant de plus près, la différence s'accentue encore : le *végétal* reçoit du dehors de l'énergie calorifique et lumineuse, l'emmagasine, et partant de substances minérales saturées, *tombées dans l'inertie chimique*, il produit de la *matière organique, chargée de puissance*; l'*animal*, au contraire, dépense et rend sensible sous forme de chaleur

(1) *Du mécanisme de la variation des êtres vivants*, A. Gautier. Paris, Masson 1886, et Mémoires divers *Sur les matières colorantes des divers cépages*. In *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, t. LXXXVI, p. 1507; t. 87, p. 64, et *Hommage à Chevreul*. Paris, Alcan 1886; en particulier p. 29 du mémoire sur le *Mécanisme de la variation des êtres vivants*.

ou de mouvements l'énergie latente emmagasinée dans les aliments presque entièrement organiques que lui fournit directement ou indirectement la plante; il rejette définitivement de l'eau, de l'acide carbonique, de l'urée, etc., corps saturés, incombustibles, chimiquement indifférents ou peu s'en faut. Il détruit, en un mot, pour vivre, les réserves créées par la plante qui avait utilisé elle-même les déchets de l'animal.

Ce dualisme si admirablement résumé par Dumas et Boussingault dans leur *Statique chimique des êtres vivants* reste une vérité fondamentale indéniable, mais il est nécessaire de l'analyser pour ne point s'égarer sur l'étendue de sa signification physiologique.

Si l'on met de côté la fonction dévolue aux parties vertes des plantes, fonction par laquelle elles s'alimentent d'énergie, comme on le verra, aux dépens de la lumière qui les frappe et qu'elles absorbent, on peut dire que l'ensemble des phénomènes par lesquels s'accroissent, s'entretiennent et se reproduisent les organes des végétaux dénués de pigment vert, ne saurait être essentiellement distingué chez la plante et chez l'animal. Les mécanismes et les résultats sont les mêmes dans les deux règnes, à la mesure près.

Comme l'a démontré le premier Lavoisier, l'animal consomme de l'oxygène et exhale de l'acide carbonique résultant de ses combustions intraorganiques. Il dispose de l'énergie ainsi rendue sensible, et la dépense sous forme de chaleur ou de mouvement pour entretenir sa température, accomplir ses fonctions ou construire ses cellules.

Il en est de même de la plante : de tous les points de ses racines, de son tronc et même de ses feuilles vertes, s'exhale jour et nuit de l'acide carbonique provenant de la combustion de ses réserves alimentaires. Corrélativement il apparaît dans les tissus du végétal une certaine quantité de chaleur que l'expérience directe démontre variable en chaque organe et proportionnelle aux manifestations de sa vitalité et de sa croissance. De jeunes tiges de maïs ou de pois, serrées autour d'un thermomètre, indiquent une élévation de température de 2 à 6 degrés, et certaines fleurs, au moment de leur épanouissement, s'échauffent de 10 à 15 degrés au-dessus de la température ambiante.

Insolée ou non, chacune des cellules vivantes de la plante absorbe de l'oxygène comme l'animal, exhale de l'acide carbonique et produit de l'énergie qu'elle perd sous forme de chaleur ou qu'elle utilise à un travail intérieur de réduction ou de changement d'état. La fonction chlorophyllienne qui permet au végétal, ainsi que nous le verrons, de décomposer l'acide carbonique et d'exhaler l'oxygène, vient obscurcir, mais non faire disparaître le phénomène plus général qu'on pourrait appeler *la vie animale de la plante*.

L'être qui vit fonctionne sans repos, suivant le plan de son organisa-

tion : il faut donc une source continue d'énergie à cette perpétuelle activité. C'est pourquoi toute cellule consomme des corps chargés de force chimique, et d'autant plus qu'elle vit plus activement, comme le démontrent les quantités d'acide carbonique dégagé et d'oxygène absorbé par les parties de la plante qui se modifient rapidement : graines qui germent, fleurs qui croissent ou se transforment, feuilles qui deviennent rapidement caduques. Et comme le propre de tout être qui vit est de conserver son plan d'organisation, il faut que toute molécule qui disparaît soit remplacée aussitôt par les éléments d'une molécule semblable; de là, chez l'être vivant, cette perpétuelle circulation de la matière en voie de désassimilation et d'assimilation corrélatives.

Nous verrons que la source de cette énergie qui, dans les deux règnes, sert au fonctionnement de l'être vivant, n'a pas son siège seulement dans les combustions organiques, mais aussi dans une série d'autres transformations : changements isomériques, fermentations, hydratations, dédoublements exothermiques. Lorsqu'un animal respire, il absorbe une quantité d'oxygène qui par 24 heures varie des 9 aux 300 millièmes de son poids. La presque totalité de cet oxygène est dépensée à produire de l'acide carbonique et de l'eau avec ses matières combustibles. Telle est la principale source de chaleur ou plutôt d'énergie dont il dispose, et c'est là le caractère essentiel de l'*état de vie aérobie*. Mais, comme nous l'établirons, une certaine partie des matériaux des tissus de l'animal ou de la plante se transforme *sans recours à l'oxygène extérieur*, par hydratation, dédoublements, perte directe d'acide carbonique; de là une nouvelle source de chaleur et d'énergie qui vient s'ajouter à celle dérivant des combustions. Tel est le phénomène *du fonctionnement anaérobie*, phénomène découvert par Pasteur chez les bactéries, et dont j'ai établi la réalité chez les animaux supérieurs. L'énergie qui en résulte ne représente pas, chez ces derniers, moins de la septième partie de celle dont ils disposent.

Les choses se passent de même dans la plante, à cela près que le rapport du fonctionnement aérobie au fonctionnement anaérobie est renversé. Il est facile de démontrer que toutes les parties du végétal, feuilles, tiges, fleurs et fruits, dégagent de l'acide carbonique, surtout à l'obscurité, et absorbent un volume variable d'oxygène, quelquefois plus grand (surtout si la température baisse), plus souvent moindre, que le volume d'acide carbonique apparu. D'ailleurs, le volume d'oxygène contenu dans l'acide carbonique exhalé par les plantes à l'obscurité est généralement supérieur de *plus de moitié* à celui de l'oxygène qu'elles absorbent simultanément. En un mot, lors même que l'on met de côté la fonction chlorophyllienne, les plantes sont pour plus d'un tiers anaérobies, c'est-à-dire qu'une partie notable de leur réserve se désassimile et

fournit à leur énergie et à leur évolution vitale sans intervention d'oxygène emprunté à l'air. Mais la plante, comme l'animal, a besoin d'oxygène; elle respire dans l'air et s'asphyxie dans l'acide carbonique pur ou dilué d'azote; elle est, comme l'animal, aérobie ou anaérobie suivant les parties que l'on considère, tout en restant généralement moins avide que lui d'oxygène. L'organe végétal qui consomme le plus d'oxygène, la feuille, en assimile, lorsqu'elle n'est pas éclairée, 8 fois son volume en 24 heures : dans le même temps, l'homme a besoin de 14 fois son volume de ce gaz, mais un verdier ou un moineau en consomment par jour jusqu'à 260 fois leur volume.

Le végétal à l'obscurité vit donc comme l'animal en empruntant son énergie d'un côté à la combustion oxygénique, suivant le mode aérobie, de l'autre aux dédoublements exothermiques directs de ses réserves, suivant le mode anaérobie. Il n'y a là qu'une différence de mesure; encore cette différence disparaît-elle dans certains organes : La graine en train de se développer est aérobie au début de la germination, elle vit à la façon d'un animal qui dort; plus tard elle se conduit comme un animal qui travaille et qui consomme moins d'oxygène qu'il n'en existe dans l'acide carbonique qu'il expire. Il en est de même de la fleur : au moment où elle se développe et forme ses ovules, elle absorbe autant d'oxygène qu'elle émet d'acide carbonique; elle en absorbe même *autant que l'homme et les autres animaux proportionnellement à son volume*; et sa température peut s'élever alors de plusieurs degrés. Les feuilles vertes elles-mêmes n'échappent point à cette loi : à l'obscurité elles absorbent, pour les températures moyennes, un peu plus d'oxygène qu'elles n'émettent d'acide carbonique et s'échauffent sensiblement. Mais la feuille émet de l'acide carbonique et absorbe de l'oxygène jusqu'à 20 et 30 fois moins qu'un même poids d'animal, et son élévation de température au-dessus de celle du milieu ambiant est aussi proportionnellement beaucoup plus faible.

Ainsi, en mettant de côté l'une des fonctions du végétal, la plus frappante il est vrai, la fonction chlorophyllienne, la plante vit, *au degré près*, à la façon de l'animal. Dans les deux règnes l'entretien des tissus et leur reproduction sont proportionnels à la destruction des réserves, à l'absorption de l'oxygène et à l'apparition corrélative de l'acide carbonique, de l'eau et de la chaleur. Dans l'un et l'autre règne, l'origine de l'énergie qui entretient le fonctionnement vital est à la fois aérobie et anaérobie, l'animal étant d'ailleurs plus aérobie et le végétal plus anaérobie. Mais cette différence, quoiqu'elle ne soit que quantitative, implique comme conséquence l'absence de mouvements et les variations de température chez le végétal, la mobilité et les températures relativement élevées et peu variables chez l'animal.

Il est à la limite des deux règnes des êtres monocellulaires qui, mieux que les grands organismes complexes, végétaux ou animaux, nous offrent le spectacle bien suggestif de la vie réduite à une cellule unique essentiellement aérobie ou anaérobie, suivant les cas. Le

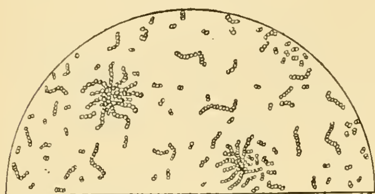


Fig. 7.
Ferment acétique ou *Mycoderma aceti.*

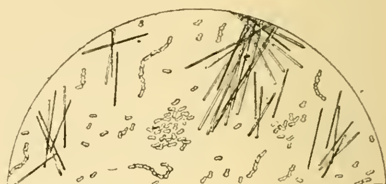


Fig. 8.
Ferment lactique et cristaux de lactate de chaux.

ferment acétique ou *mycoderma aceti* (fig. 7), qui oxyde à l'air l'alcool et le change en acide acétique, le *ferment lactique* (fig. 8), qui dans le lait transforme le sucre en acide lactique, le *mycoderma vini* (fig. 9), qui brûle l'alcool en donnant de l'acide carbonique et de l'eau; les *mucédinées* ou *moisissures*, qui détruisent le sucre, la cellulose, etc., sont essentiellement aérobies. Ces ferments absorbent l'oxygène avec avidité, et grâce à lui oxydent rapidement l'alcool, les hydrates de carbone, etc. Le *mycoderma aceti* en particulier, ensemencé dans du vin légèrement étendu d'eau, absorbe jusqu'à 110 fois son poids d'oxygène en 24 heures, oxyde l'alcool et le change en vinaigre. C'est là le type de la vie cellulaire purement aérobie.



Fig. 9. — *Mycoderma vini.*

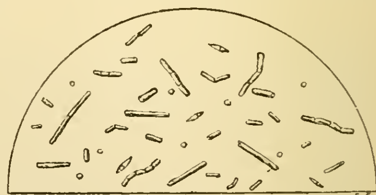
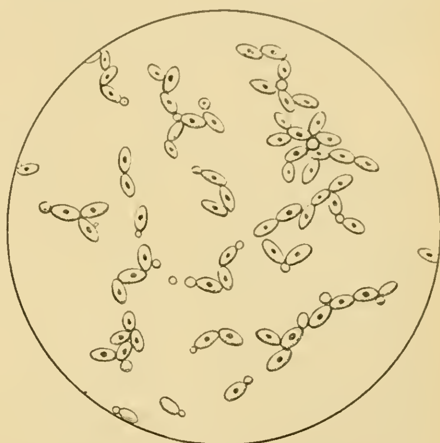


Fig. 10. — Ferment butyrique.

Au contraire le *ferment butyrique* (fig. 10), qui jouit de la propriété de transformer le sucre et l'amidon en acide butyrique, et en général la plupart des vibrionniens ou bactéries, sont essentiellement *anaérobies*. Ils vivent sans air, et sont même gênés ou arrêtés par l'air dans leur évolution. Ils empruntent à la décomposition des matières sur lesquelles

ils agissent, la totalité de l'énergie nécessaire à l'accomplissement de leurs fonctions, à la création de leurs principes constitutifs, à leur évolution et à leur multiplication. Aux dépens de l'énergie rendue disponible grâce à la décomposition de substances chargées de potentiel chimique, telles que le sucre, l'amidon, la glycérine, etc., corps essentiellement endothermiques, ils peuvent fabriquer à l'obscurité et sans air, avec quelques éléments minéraux, des sels ammoniacaux, une trace de sulfates et de phosphates, les matériaux complexes de leurs organismes, en particulier leurs substances albuminoïdes. C'est là un exemple de cette vie anaérobie que nous avons vue coexister chez l'animal et chez la plante avec la vie aérobie, mais qui, dans ce cas, est complètement séparée et distincte.


Fig. 11. — Ferment de la levure de bière.

Chose plus curieuse encore, il est dans ce monde des ferments des cellules qui jouissent de la singulière propriété de pouvoir, *suivant les circonstances*, vivre aérobiquement ou anaérobiquement [1]. Telle est la *levure de bière* (fig. 11). Ensemencée à l'air en vase largement ouvert dans un liquide sucré, elle détruit le sucre en le transformant en acide carbonique et en eau, consommant à cet effet une quantité très notable d'oxygène, et dégageant un volume proportionnel d'acide carbonique. Dans cet état, cette levure peut dépenser plus de 3 fois son poids d'oxygène en 24 heures. Elle peut même, à la façon des cellules aérobies de nos tissus, l'emprunter à l'oxyhémoglobine du sang qu'elle réduit, comme l'a fait voir Schützenberger. Mais qu'on plonge cette levure en vase fermé dans une liqueur sucrée, et qu'on lui enlève tout oxygène libre, elle ne périra point faute d'oxygène ; elle modifiera sa structure intime et, revenant à l'état embryonnaire, se mettra à vivre de la vie anaérobie, empruntant cette fois ses moyens d'action à l'énergie latente du sucre qu'elle dédouble, *sans l'oxyder*, en acide carbonique et en alcool. Grâce à une partie de l'énergie ainsi réalisée, la

(1) La bactérie de la fièvre typhoïde d'Eberth est facultativement anaérobie, mais plus généralement elle est aérobie. Il en est de même de beaucoup d'autres microbes ou mucédinées, par exemple, du *mycoderma vini* qui vivant à l'air brûle l'alcool du vin qu'il transforme en CO^2 et H^2O, mais qui plongé dans un liquide sucré donne, quoique difficilement, de l'alcool et de l'acide carbonique en vivant anaérobiquement.

cellule de levure pourra former de nouveaux matériaux et de nouvelles cellules semblables à elle ; mais dans ce second cas, en bien moindre proportion *dans un temps donné*, que lorsqu'elle vivait aérobiquement, car dans ce cas elle ne dispose plus que d'une moindre proportion d'énergie.

Les mêmes phénomènes se passent dans les cellules des fruits sucrés. Ainsi que l'avait déjà remarqué Bérard, en 1821, et comme l'ont depuis établi les travaux de Lechartier et Bellamy, beaucoup de fruits produisent de l'acide carbonique et de l'eau en mûrissant tant qu'on leur fournit de l'oxygène, mais donnent de l'alcool et de l'acide carbonique dès qu'on les plonge dans un milieu privé de ce gaz.

FONCTION CHLOROPHYLLIENNE

Nous venons de voir que les animaux, et les microbes, s'organisent et fonctionnent grâce à un transport d'énergie potentielle qui des aliments passe dans les principes dont ils forment leurs organes, ou qui se dissipe au dehors sous forme de chaleur ou de travail. Chez l'animal, la dépense d'énergie a pour mécanisme principal la combustion et, pour une plus faible proportion, la transformation en résidus d'un moindre potentiel, des matières endothermiques reçues sous forme d'aliments et emmagasinées dans les tissus. Mais toute l'énergie dépensée par le végétal pour fonctionner et produire ses principes combustibles ne saurait provenir de son alimentation. La plante se nourrit de matériaux saturés, généralement inoxydables, inertes, sans ressort chimique, tels que l'eau, l'acide carbonique, les nitrates, quelques sels ammoniacaux, des phosphates, sulfates, chlorures, etc. Avec ces matériaux incombustibles, à peu près dénués de toute énergie chimique, le végétal fabrique des matières oxydables chargées de potentiel : sucre, amidon, graisses, albumine, etc., qu'il met en réserve dans ses cellules ou grâce auxquelles il accomplit ses fonctions.

Par quel mécanisme la plante résout-elle ce problème de charger d'énergie les systèmes matériels inertes que lui fournissent l'air et le sol?

Les parties vertes des plantes, lorsqu'on les expose à l'air et au jour, respirent et dégagent des gaz (*Bonnet*, 1750); ces gaz sont principalement formés d'oxygène (*Priestley*, 1771). Il faut, pour que l'oxygène se dégage, fournir au végétal de l'acide carbonique qu'il décompose (*Sennebier*). Il faut que la lumière apporte son influence (*Ingenhousz*). Voilà successivement reconnues et énumérées les principales conditions qui permettent à la plante de décomposer l'acide carbonique, d'en dégager l'oxygène presque volume à volume, et de fabriquer, avec de l'acide carbonique et de l'eau, une série de substances combustibles.

Celles de ces matières qui apparaissent d'abord dans la feuille insolée sont l'amidon $(C^6H^{10}O^5)^n$ et la glycose $C^6H^{12}O^6$. Leur composition répond à l'union de l'eau au carbone (Exemple : $C^6H^{12}O^6$ équivant à $C^6 + 6H^2O$) ; comme si dans la feuille insolée le carbone extrait de l'acide carbonique s'unissait à l'état naissant à l'eau pour former du sucre. Nous reviendrons tout à l'heure sur ce point.

La plante fabrique aussi des corps azotés, et l'expérience montre que pour la majeure partie l'azote qui lui est nécessaire ne vient pas de l'air. Elle assimile cet élément sous forme d'ammoniaque, d'urée, de nitrates contenus dans le sol. C'est avec ces substances incombustibles et saturées qu'elle forme ses principes azotés, ses matières albuminoïdes, combustibles et non saturées essentiellement chargées d'énergie.

Ainsi, à côté des fonctions qui entretiennent, aux dépens des matériaux combustibles préformés, la chaleur de la plante et l'énergie nécessaire à son développement et à sa reproduction, nous trouvons dans le végétal une fonction contraire dévolue à ses parties vertes ; grâce à elle la plante reproduit dans ses feuilles, avec des substances inertes et incombustibles des matériaux combustibles chargés d'énergie chimique. Cette aptitude essentiellement propre à la feuille, est due à la *chlorophylle*, que nous allons maintenant étudier.

LA CHLOROPHYLLE

Dans une jeune plante restée à l'obscurité l'on voit, au sein du protoplasma qui forme les cotylédons ou les folioles, apparaître de petits corps jaunâtres auxquels on a donné le nom de *leucites*. Ce sont des organismes élémentaires doués de mouvements amiboïdes et imprégnés d'un pigment jaunâtre. Tant que la jeune plante n'est pas illuminée ils restent au repos ; mais dès qu'intervient la lumière, ils vont pour ainsi dire à sa rencontre et de jaunâtre prennent une belle couleur verte. Ainsi se constitue le *glomérule chlorophyllien*.

Il ne doit pas être confondu avec le pigment qui l'imprègne et qui quelquefois y apparaît à l'état cristallisé : la granulation chlorophyllienne est un véritable plastidule (p. 7) organisé et vivant. C'est grâce à elle que la plante va pouvoir décomposer les matériaux incombustibles dont elle dispose et produire des principes nouveaux chargés d'énergie [1].

Cette fonction propre au glomérule chlorophyllien (et peut-être à quelques autres organites chargés de pigments semblables) a pour mécanisme physique essentiel l'emmagasinement de la force vive, de l'énergie,

[1] L'observation démontre que la lumière seule suffit à réduire un peu l'acide carbonique insolé. On a remarqué aussi que l'hydrogène naissant que dégage le zinc ou le sodium peut agir sur les bicarbonates alcalins et les changer partiellement en formiates (*Lieben*).

des rayons solaires qui s'éteignent dans la feuille. L'énergie lumineuse absorbée dans le glomérule se transforme dans ce petit organe élémentaire en action chimique essentiellement réductrice. Mais avant d'étudier cette fonction, examinons d'abord le pigment vert lui-même.

Préparation de la chlorophylle. — Jusqu'aux recherches que j'ai publiées en 1877, la chlorophylle n'était connue des chimistes qu'à l'état amorphe. On ignorait sa composition et l'on affirmait et niait tour à tour l'existence du fer dans sa molécule; on admettait aussi que cette chlorophylle était la même dans tous les végétaux. J'ai pu l'obtenir pure et cristallisée à la condition d'exclure tout réactif chimique proprement dit: on prend des feuilles vertes de dicotylédonées qu'on broie bien avec du sable, en ajoutant un peu de carbonate sodique jusqu'à presque saturation des jus qu'on rejette; on soumet la partie insoluble à la presse, on lave une seconde fois à l'eau, puis à l'alcool à 50°, et l'on comprime; le marc restant est repris par l'alcool à 83° centès. froid et à l'obscurité en agitant souvent. La chlorophylle se dissout. La liqueur d'un très beau vert foncé est filtrée et mélangée dans une chambre obscure avec du noir animal en grains. Au bout de 6 à 7 jours, le noir s'est emparé de la majeure partie de la chlorophylle et d'autres pigments. On le sépare par le filtre, on le lave d'abord à l'alcool fort qui s'empare d'une matière jaune cristallisable, la xanthophylle; on le traite ensuite par de l'éther de pétrole ou du sulfure de carbone qui dissout la chlorophylle (1); en laissant cette dissolution s'évaporer spontanément et lentement à l'obscurité, on obtient la chlorophylle cristallisée (2).

Elle est formée de petits cristaux d'une couleur vert noirâtre intense. A la lumière ils s'altèrent lentement, brunissent, jaunissent et finissent par se décolorer. Leur consistance est un peu plus ferme que celle de la graisse. Leur composition répond, pour la chlorophylle d'épinards, à la formule $C^{40}H^{62}Az^2O^4$ (3).

La chlorophylle n'est pas identique chez tous les végétaux : loin de là. Hoppe-Seyler a donné des analyses d'une substance qu'il a nommée *chlorophyllane*, et qu'il a extraite des graminées. J'ai reconnu que c'était une chlorophylle. Elle répond à la formule $C^{50}H^{48}Az^2O^5$. Depuis, Etard a retiré de la luzerne plusieurs sortes de chlorophylle (4): celles qui existent en plus grande proportion répondent aux formules $C^{28}H^{45}AzO^4$ et $C^{42}H^{63}AzO^4$.

(1) Tous les noirs ne sont pas aptes à céder ainsi leur chlorophylle aux dissolvants neutres.
(2) *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, t. LXXIX, p. 861.
(3) *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, t. LXXIX, p. 861. Il s'est glissé une erreur de calcul dans la formule des *Comptes rendus*.
(4) *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, t. CIX, p. 289, et t. CXX, p. 330.

A son tour la chlorophylle des acotylédonées est fort différente de celle des végétaux phanérogames, ainsi que je l'ai établi en 1875. Celle que j'ai tenté d'extraire de la fougère mâle de nos bois est si sensible à la lumière, même diffuse, et à l'oxydation, qu'elle perd, durant sa préparation, sa belle teinte verte, brunit et se détruit rapidement.

Traitée par l'acide chlorhydrique, la chlorophylle des dicotylédonées se dédouble en une matière vert olive, soluble dans l'alcool et l'éther, que l'on sépare de la solution chlorhydrique vert bleuâtre en la saturant par de la baryte; c'est l'*acide phyllocyanique* de Fremy. L'autre partie reste insoluble dans l'acide chlorhydrique, mais se dissout en brun dans l'éther et l'alcool chaud: c'est la *phylloxanthine* du même auteur. D'après ses analyses, l'acide phyllocyanique répond à la composition $C^{19}H^{22}Az^{3}O^{3}$ ($C^{18}H^{20}Az^{2}O^{3}$ pour la chlorophylle de la mauve).

J'avais observé (*loc. cit.*) que, dans la décomposition *à chaud* de la chlorophylle cristallisée par les acides minéraux, il se fait une alcaloïde organique. Hoppe-Seyler, en traitant sa chlorophyllane par la potasse alcoolique, l'a détriplée en un acide noir cristallin, l'*acide chlorophanique* en *acide glycérophosphorique* et en *névrine*. Ce mode de décomposition rapproche singulièrement cette substance des lécithines végétales ou animales dont on reparlera [1]. L'acide phosphorique que l'on trouve en grande proportion dans les prétendues cendres des chlorophylles, même cristallisées dans le sulfure de carbone, provient du phosphore de ces sortes de lécithines.

Contrairement à ce qui avait été autrefois affirmé, j'ai établi que la chlorophylle pure et cristallisée ne contient *pas trace de fer*. Extraite des végétaux monocotylédonés ou dicotylédonés, et plusieurs fois redissoute et recristallisée dans l'éther ou l'essence de pétrole, *elle laisse toujours des cendres* dont les éléments minéraux font partie de la constitution de ce pigment : 100 grammes de chlorophylle de dicotylédonées ou de monocotylédonées laissent environ 1^{gr},75 de *phosphate de magnésie* avec une trace seulement de chaux et de sulfates.

Rôle de la chlorophylle. — Faisons tomber un pinceau de lumière blanche sur une dissolution moyennement concentrée de chlorophylle pure dans l'alcool, et analysons cette lumière par le prisme. Au lieu du spectre continu que fournit la lumière blanche, nous recevrons sur l'écran un spectre partiel où sept bandes plus ou moins larges et foncées indiquent que les vibrations lumineuses de longueurs d'ondes correspondantes aux bandes ont été absorbées par la dissolution verte (fig. 12). La première bande, la principale, est située dans le rouge entre les raies B et C de Frauenhoffer, débordant un peu cette dernière raie.

(1) (P. 163.) Voir aussi Schunck. *Bull. Soc. chim.* [3], t. XII, p. 103, et t. XIV, p. 1020.

Elle est foncée et bien limitée des deux parts. Les bandes II, III, IV entre C et E sont dans l'orangé jaune, le jaune et le jaune-vert; elles sont assez pâles et estompées. Lorsque les solutions de chlorophylle sont concentrées, ces solutions ne laissent passer que les rayons rouges extrêmes en deçà de la raie B; un peu plus étendues, elles laissent traverser les rayons verts. Les solutions moyennes paraissent donc vertes par transparence; mais à la lumière réfléchie elles semblent troubles. Elles émettent une lumière fluorescente rouge qui possède la réfrangibilité correspondant à la première bande d'absorption entre B et C.

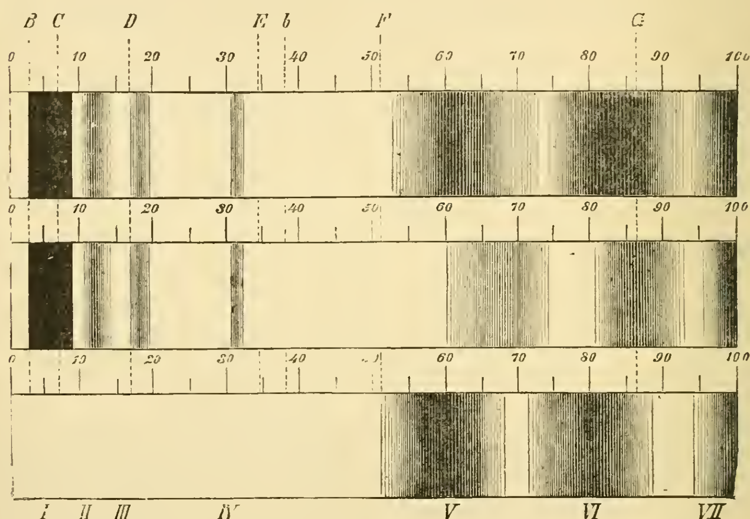


Fig. 12. — Spectres d'absorption de la chlorophylle et de la xanthophylle.

Le spectre d'en haut est celui de l'extrait alcoolique des feuilles; celui du milieu répond à une solution de chlorophylle dans le benzène; celui d'en bas est dû à la xanthophylle. Les bandes d'absorption sont figurées dans la partie la moins réfrangible (de B en F) telles que les donne une dissolution concentrée, et dans la partie la plus réfrangible (de F en H) telles que les donne une dissolution faible de chlorophylle. Les lettres A, B, C. ..... G indiquent la position des principales raies de Frauenhoffer.

Le spectre de la lumière qui a traversé les feuilles vivantes coïncide dans ses traits essentiels avec celui des dissolutions chlorophylliennes. Pour une épaisseur suffisante, il se produit la première bande commençant un peu avant la raie B et dépassant la raie C; une lumière orangée jaune ou verte traverse entre C et E; au delà de E commence l'estompage, puis l'obscurité. Toute la lumière qui manque à ce spectre discontinu répond aux rayons fluorescents qu'*émettent* les solutions de chlorophylle. Dans la lumière qui frappe les feuilles, ces rayons fluorescents n'apparaissent pas; *ils ont donc été absorbés par le glomérule chlorophyllien et leur potentiel a été transformé en énergie chimique.*

Le premier effet de la charge de ce glomérule en énergie d'origine lumineuse est la décomposition du système *eau + acide carbonique* qu'apporte la sève. Constatons-le sur une plante vivante : plaçons une longue feuille de bambou ou une tige de riz dans un tube de verre étroit, fermé à son bout supérieur, et contenant de l'eau chargée d'un peu d'acide carbonique. A peine la lumière frappe-t-elle cet appareil que le dégagement de l'oxygène commence. Dès que disparaît la lumière, le gaz oxygène s'arrête : il reparait et son dégagement augmente si nous augmentons l'intensité lumineuse, du moins jusqu'à un certain degré au delà duquel toute action est détruite. On peut constater que l'acide carbonique est décomposé proportionnellement à l'extinction de la lumière et que, dans le spectre qui frappe la feuille, le maximum de dégagement d'oxygène coïncide avec les points où se fait le maximum d'absorption, c'est-à-dire là surtout où sont les bandes I, II et III dues à l'extinction des rayons orangés-jaunes et jaunes. La coïncidence des maximums de l'absorption lumineuse, de la décomposition de l'acide carbonique et du dégagement d'oxygène est concluante ; ces phénomènes sont proportionnels.

On peut donc affirmer que la puissance qui dans la feuille décompose l'acide carbonique pour en dégager l'oxygène et fixer le carbone est empruntée à l'énergie lumineuse ou calorifique absorbée par le protoplasma chlorophyllien.

Quels sont les phénomènes chimiques corrélatifs de cette dépense d'énergie ? Depuis longtemps on sait que les parties vertes des feuilles contiennent des corps, à fonctions aldéhydiques très réducteurs. On sait aussi que les sucres en $C^6H^{12}O^6$ et les amidons $(C^6H^{10}O^5)^n$, apparaissent dans les cellules à chlorophylle dès la première impression de la lumière. La production de l'aldéhyde CH^2O pourrait à la rigueur s'expliquer par la décomposition complète de l'acide carbonique CO^2 avec émission de son volume d'oxygène O^2 ; il en résulterait la mise en liberté, à l'état naissant, d'un atome de carbone qui, s'unissant à une molécule d'eau H^2O donnerait CH^2O, c'est-à-dire l'aldéhyde le plus simple qui, se sextuplant, engendrerait $C^6H^{12}O^6$ la glycose. Mais Boussingault a démontré, par l'analyse de végétaux cultivés dans du sable calciné sans intervention aucune de matière organique, qu'on trouve dans ces plantes une quantité d'hydrogène plus grande que celle qui est nécessaire pour faire de l'eau avec tout l'oxygène contenu dans ces plantes ; *il faut donc qu'elles aient extrait cet excès d'hydrogène de l'eau ambiante qu'elles ont par conséquent décomposée.* D'où il suit que c'est à la fois l'acide carbonique et l'eau qui sont dissociés dans la feuille.

Mais, pour satisfaire à l'égalité approximative qu'on a expérimentalement constatée des volumes d'acide carbonique disparu et d'oxygène

dégagé par la plante vivante insolée, il faut écrire avec Liebig et Baeyer :



$$\underset{2\ \text{vol.}}{CO^2} + H^2O = \underset{\text{Formaldéhyde.}}{COH^2} + \underset{2\ \text{vol.}}{O^2}$$

Ce sont en effet les composés aldéhydiques $(COH^2)^n$, qui se forment tout d'abord dans la feuille; Timiriazeff a montré[1] que si l'on fait tomber un spectre lumineux sur une feuille vivante, partout où existeraient dans ce spectre les bandes d'absorption de la chlorophylle si l'on eût interposé une solution de ce pigment sur le trajet du faisceau lumineux, c'est-à-dire partout où dans le spectre existe de la lumière absorbable par la chlorophylle, il se forme de l'amidon dans la partie correspondante de cette feuille. On peut démontrer la production locale de cet amidon en traitant la feuille ainsi préalablement impressionnée, d'abord par de l'alcool qui enlève la chlorophylle, puis par de la teinture faible d'iode; on voit alors les places qui correspondent dans le spectre aux bandes d'absorption de la chlorophylle apparaître sur le parenchyme décoloré par l'alcool, grâce à l'iodure d'amidon qui se forme. Or l'on sait que le glucose (et par suite l'amidon, l'un de ses anhydrides) est un produit de condensation de l'aldéhyde formique COH^2.

On peut aller plus loin et s'expliquer le mécanisme par lequel la chlorophylle intervient pour dédoubler le système $CO^2 + H^2O$ et en dégager l'oxygène. J'ai démontré, en 1877, que la chlorophylle verte peut s'unir à l'hydrogène à la façon d'une quinone ou de l'indigo blanc pour produire un dérivé hydrogéné, très instable, apte à décomposer l'acide carbonique humide. Je donnai à ce corps le nom de *chlorophylle blanche* ou *réduite* [2]. Timiriazeff a confirmé, en 1889, l'existence de ce terme de passage important au moyen de l'expérience suivante [3] : On prend de la chlorophylle en solution alcoolique et on la décolore par le zinc et l'acide acétique; on obtient un produit de réduction jaune paille, ou rouge quand la solution est concentrée : c'est la chlorophylle réduite. Ainsi produite, elle possède la propriété de s'oxyder rapidement à l'air en verdissant. Les solutions de cette substance que Timiriazeff a nommée *protophylline* [4], enfermées dans des tubes contenant de l'acide carbonique pur, verdissent rapidement à la lumière du soleil en se transformant en chlorophylle, tandis qu'elles restent jaunâtres ou rougeâtres à l'obscurité. Des tubes de solution de protophylline enfermée dans une atmosphère d'hydrogène pur ne changent de couleur ni à la lumière, ni à l'obscurité. L'agent qui réduit

(1) *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, t. CX, p. 1346.
(2) Voir *Revue scientifique*, 10 février 1877, p. 766, et *Compt. rend. de l'Acad des sciences*, t. LXXXIX, p. 863.
(3) *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, t. CII, p. 686.
(4) C'est ma *chlorophylle blanche* et obtenue par la même méthode.

l'acide carbonique sous l'influence de la lumière est donc bien cette protophylline ou chlorophylle réduite.

Par une action plus avancée des réducteurs, la protophylline, jaune ou brune, suivant sa concentration, se décolore à son tour.

Timiriazeff a montré que la protophylline existe réellement dans les plantes étiolées et verdit en s'oxydant à la lumière(¹).

Le potentiel lumineux changé en énergie chimique ne se borne pas à former dans la feuille des aldéhydes, des sucres, de l'amidon. En même temps que ces principes, on voit apparaître d'autres composés dans la cellule chlorophyllienne, les corps gras, les tanins, les acides organiques, et à peu près contemporairement, les substances azotées les plus complexes, les *matières albuminoïdes*. Ainsi se créent par des réactions dont nous ne connaissons pas encore parfaitement les détails, mais toujours aux dépens de l'énergie lumineuse initiale, les diverses familles de principes immédiats dont la plante constituera ses cellules et ses tissus ou formera ses réserves, principes qui serviront de nourriture à l'animal qui les consommera et les assimilera plus tard, mais qui ne les produit dans aucun cas. Avant d'examiner chacune de ces substances et d'étudier leur sort ultérieur chez l'animal, disons ce qu'on sait des mécanismes qui leur donnent naissance.

(¹) *Compt. rend.* t. CIX, p. 414. Il existe dans la feuille diverses substances colorantes, jaunes, brunes ou rouges, encore mal définies (*xanthophylle* de Berzélius et de Krauss; *étioline* de Tschirsch, *chrysophylle* de Harsten, identique à l'*érythrophylle* de Bougarel, etc.). Il paraît y exister au moins deux pigments jaunes, dont l'un, la chrysophylle de Harsten, peut se préparer à l'état de pureté. On l'obtient en extrayant les feuilles à l'alcool bouillant; par refroidissement, il se dépose des cristaux rougeâtres mêlés de chlorophylle et de graisses. On reprend ce dépôt par le chloroforme, on filtre et l'on ajoute de l'alcool; les cristaux se produisent peu à peu. On les purifie en répétant cette opération. Les solutions de cette substance sont caractérisées par les deux bandes V et VI de la chlorophylle ordinaire, bandes placées à la fin du bleu entre les raies F et G de Frauenhoffer (fig. 12, p. 22).

Les bandes de la *protophylline* de Timiriazeff correspondant l'une à la bande II de la chlorophylle, l'autre à la bande IV, montrent que cette substance ne se confond pas avec la xanthophylle. Il est probable que la protophylline répond à l'*étioline* des feuilles étiolées.

On connaît d'autres pigments végétaux parmi lesquels le plus répandu est la *carotine* d'Arnaud $C^{26}H^{38}$ dont nous avons déjà dit un mot (*Comp. rend. de l'Acad. des sciences*, t. CII, p. 119, et t. CIV, p. 1293). On a décrit aussi des pigments bruns divers. Mais il n'est pas démontré qu'aucun de ces pigments décompose la lumière, et la chlorophylle existerait toujours dans les cellules brunes, jaunes ou rouges des végétaux qui dégagent à la lumière de l'oxygène libre. Ce point toutefois a été controversé et reste douteux. (Voir W. *Engelmann, Émission d'oxygène sous l'action de la lumière, etc*, p. 10. *Extrait des Archives néerlandaises*, t. XXVIII, p. 358). Mais ce qui reste certain, c'est que la chlorophylle n'est pas indispensable à la synthèse de la matière organique à partir des espèces minérales; beaucoup de microbes, de mucédinées, la nitromonade de Winogradsky, etc., etc., qui ne contiennent pas de chlorophylle, produisent de la matière organique seulement avec des nitrates, phosphates, sels ammoniacaux (Voir *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. IV, p. 213, 257 et 760, et *Rev. génér. des sciences*, t. I, p. 299).

TROISIÈME LEÇON

INTRODUCTION (*suite et fin*). — **PRINCIPES CONSTITUTIFS DES ÊTRES VIVANTS. LEUR ORIGINE.**

Les principes produits dans la plante en vertu de la fonction chlorophyllienne peuvent se grouper en cinq classes :

a. Les alcools, les sucres et autres hydrates de carbone.
b. Les corps gras et principes analogues.
c. Les hydrocarbures.
d. Les acides non azotés.
e. Les amides, amines et autres corps azotés non albuminoïdes.
f. Les matières protéiques.

Avec quelques *matières minérales* que l'on rencontre dans toutes les cellules vivantes, ces principes forment l'ensemble des tissus et organes des plantes et des animaux.

Six éléments suffisent pour produire tous les principes organiques des êtres vivants. Ce sont : le *carbone* (que tous contiennent nécessairement), l'*hydrogène*, l'*oxygène*, l'*azote*, le *soufre* et le *phosphore*. A ces six éléments, unis deux à deux, trois à trois, etc. en proportions différentes, il faut ajouter ceux qui entrent dans la partie minérale des tissus : le fer, le silicium, le fluor, le potassium, le sodium, le calcium, le magnésium, les métaux le plus généralement à l'état de phosphates, silicates, sulfates, chlorures, carbonates, etc.

Les matières *hydrocarbonées* sont celles qui contiennent du *carbone* et de l'*hydrogène*. Les matières *sucrées*, *amylacées*, *acides*, *grasses*, etc., sont construites avec trois éléments : le *carbone*, l'*hydrogène* et l'*oxygène* Dans les matières *azotées non albuminoïdes* entrent le *carbone*, l'*hydrogène*, l'*oxygène*, l'*azote*. Les substances *albuminoïdes* sont formées de ces mêmes quatre corps simples, mais associés au *soufre* et quelquefois au *phosphore*.

Essayons de nous rendre compte de l'origine de ces éléments et du mécanisme par lequel ils se groupent pour former les principes définis servant à construire tous les tissus.

Origine du carbone, de l'hydrogène, de l'oxygène. — Le carbone provient de l'acide carbonique de l'air et du sol. Nous avons vu (p. 24) que l'équation :



$$\underset{2\text{ vol.}}{CO^2} + H^2O = \underset{\text{Formaldéhyde.}}{CH^2O} + \underset{2\text{ vol.}}{O^2}$$

représente très approximativement le mécanisme de la décomposition de l'acide carbonique et de l'eau dans la feuille. Pour la plante totale, Boussingault[1] a trouvé, dans un ensemble de 41 expériences faites sur diverses espèces végétales, 1222 centimètres cubes d'oxygène exhalé, contre 1339 centimètres cubes d'acide carbonique disparu. En fait, suivant les cas, le rapport des volumes $\frac{CO^2}{O^2}$ est tantôt un peu au-dessus, tantôt un peu au-dessous de l'unité. Mais, en définitive, presque tout le carbone de l'acide carbonique qui pénètre la feuille est fixé par elle.

Comme l'indique l'équation que nous venons de rappeler, l'assimilation de l'hydrogène est corrélative de celle du carbone. L'hydrogène provient primitivement de l'eau. Boussingault (*loc. cit.*) a montré, en effet, que des végétaux ayant cru sur des sols exempts de toute matière organique non seulement assimilent l'eau en nature, mais encore qu'ils contiennent une quantité d'hydrogène *supérieure à celle qui serait nécessaire pour faire de l'eau avec la totalité de leur oxygène*. Ces plantes n'ayant absorbé dans ces expériences aucune autre matière hydrogénée que l'eau elle-même, il faut qu'elles lui aient emprunté l'hydrogène qu'elles contiennent en excès; il faut en un mot qu'elles aient décomposé l'eau elle-même. Voici sur ce point un tableau emprunté aux expériences du célèbre physiologiste[2] :

	O TOTAL assimilé durant la végétation	H TOTAL assimilé durant la végétation	H nécessaire pour faire H^2O avec l'O total assimilé	H en excès dans la plante
Trèfle semé	1gr226	1gr176	0gr153	0gr023
— repiqué	0,444	0,097	0,055	0,042
Pois	1,237	0,215	0,155	0,060
Froment.	0,608	0,078	0,076	0,002

On voit que les légumineuses surtout contiennent un notable excès d'hydrogène sur celui qui saturerait tout leur oxygène à l'état d'eau: cet excès suppose non seulement la décomposition de l'eau primitive, mais une exhalation d'oxygène supérieure au volume de l'acide carbonique décomposé dans la feuille, excès qui a été constaté, en effet, par Boussingault au cours de 15 expériences sur quarante et une (*loc. cit.*).

L'oxygène contenu dans les plantes provient de l'acide carbonique, de l'eau et de l'air qu'elles respirent.

Origine de l'azote. — C'est surtout aux dépens des matières animales ou végétales azotées mises par les engrais à la disposition des

(1) *Annales de chim. phys.*, 3e série, t. XVI, p. 405.
(2) *Economie rurale*, t. I, p. 88.

plantes que celles-ci absorbent l'azote qu'elles fixent. Mais sous quelle forme cet élément pénètre-t-il dans la feuille?

On sait aujourd'hui, par les belles recherches de MM. Schlœsing et Müntz, que la plupart des terrains contiennent des ferments aptes à transformer l'azote, amidé ou ammoniacal, issu de la destruction généralement putréfactive des matières animales, en azote nitrique. C'est sous cette forme que la majeure partie de l'azote est absorbée par les racines de la plante. Il y pénètre aussi un peu sous forme de sels ammoniacaux ou de principes analogues, comme l'ont démontré M. G. Ville, puis M. Müntz. La reproduction très active de la *levure de bière* pure à qui l'on ne fournit l'azote que sous la forme de tartrate d'ammoniaque, qui lui suffit pour produire ses matières albuminoïdes, est un exemple d'assimilation directe des sels ammoniacaux par le végétal.

Mais l'*azote libre* de l'atmosphère peut lui-même être directement assimilé dans certaines conditions. Par une longue suite de statistiques agricoles et d'expériences bien conduites, M. G. Ville avait établi, dès 1868, que les végétaux en pleine croissance fixent dans leurs tissus une quantité importante d'azote libre qui ne pouvait qu'être emprunté à l'air. Ces observations furent précisées au point de vue de leur mécanisme par les découvertes ultérieures de M. Berthelot. Il montra, vers 1885, que la *terre arable* exposée à l'air s'enrichit en azote, que cette terre peut fixer directement de l'azote gazeux sous l'influence de la tension électrique de l'atmosphère, mais que cette fixation résulte surtout de l'activité de certains ferments figurés. D'une part, il établit que ce phénomène d'enrichissement du sol en azote s'arrête si l'on vient à stériliser les terres en expérience par la chaleur ou par les antiseptiques. Il fit observer, d'autre part, que les composés azotés formés dans la terre arable, amides et matières albuminoïdes, sont ceux-là même qui entrent dans la constitution des êtres vivants. M. Berthelot (¹) reconnut que la *terre arable nue*, placée sous cloche de verre, ne recevant que de l'air pur filtré qui circule lentement, fixe en deux mois sur une épaisseur de 18 centimètres de 95 à 178 kilogrammes d'azote par hectare. Ce gain grandit dans une forte proportion si la terre est ensemencée et surtout cultivée en légumineuses. Avec le lupin et la luzerne, le gain d'azote total (terre et plante) varia *sous cloche*, en deux mois, pour une épaisseur de 18 centimètres de terre, de 103 à 183 kilogrammes par hectare : ce gain s'élevait *sous abri vitré* à 735 kilogrammes. Si l'on remarque que l'azote, tant ammoniacal que nitrique, des eaux de pluie dépasse à peine 13 kilogrammes par hectare et par an, et que l'azote de l'ammo-

(¹) Voir Berthelot. *Ann. de chimie et de physique*, 6e série, t. XIII, p. 15 et 120, t. XIV : p. 473 et 505; t. XVI, p. 433; t. XIX, p. 433. — Voir aussi *Bull. Soc. chim.*, 2e série, t. XLVIII, p. 684 et 688, t. L, p. 8 et 3e série, t. II, p. 66, 648 et 652.

niaque gazeuze de l'atmosphère, absorbé par une surface d'acide sulfurique étendu exposée à l'air, monte au plus dans le même temps à 60 kilogrammes par hectare, d'après M. Schlœsing, il est difficile de se soustraire à cette conséquence que l'azote libre de l'air est absorbé soit par le sol, soit par la plante, directement ou indirectement.

Des observations fort intéressantes, dues à Hellriegel et Wilfarth, ainsi qu'à E. Bréal ([1]), sont venues préciser encore le mécanisme de cette fixation d'azote. C'est surtout à certains microbes spécifiques que le sol doit la propriété de fixer de l'azote libre, ainsi que l'avaient fait déjà pressentir les expériences de stérilisation de M. Berthelot. Lorsque sur une terre stérilisée par la chaleur et incapable de fixer l'azote on verse un peu d'une infusion faite à froid d'une terre végétale où des pois, de la luzerne, du lupin ou autres légumineuses ont été récoltés, cette terre reprend son aptitude à s'enrichir en cet élément. Cette infusion contient, en effet, le microbe fixateur : Hellriegel et Wilfarth ont découvert adhérent aux radicelles de ces végétaux des nodosités visibles à l'œil nu, formées de colonies de bactéries qui s'attachent à la partie souterraine de la plante, et en deviennent les nourricières, lui passant incessamment l'azote que ces bactéries empruntent à l'air et fixent en elles sous forme de principes nouveaux qu'assimile ensuite le végétal.

Il paraît donc se faire entre les microbes de la terre arable et les racines de la plante une sorte d'association vitale, en vertu de laquelle l'azote fixé par les microbes se transmet à la plante qui fournit à son tour à ces petits organismes les produits qui leur sont nécessaires, humus et matières ternaires indispensables à leur développement. Nous avons établi, en effet, par une longue suite d'expériences, R. Drouin et moi, qu'un terrain artificiel et stérilisé, mais ayant la composition chimique de la meilleure terre végétale, n'absorbe pas d'azote atmosphérique tant qu'on ne lui fournit pas de matières carbonées ternaires, en particulier un peu d'acide humique. L'humus manquant, les microbes ne peuvent se développer et l'azote ne se fixe plus. Cette accumulation de l'azote dans le sol se produit en présence de l'humus et s'accentue, d'après nos observations, si l'on ajoute à l'humus des sels de fer; elle devient très considérable dès qu'intervient la plante, en particulier les légumineuses, mais sans que celles-ci soient indispensables, car elle se fait déjà sous l'influence de ces algues et moisissures vertes banales qui, partout, couvrent ou envahissent la terre arable abandonnée à la jachère (*A. Gautier* et *R. Drouin* ; *Th. Schlœsing* et *Laurent*) ([2]).

[1] E. Bréal, *Compt. rend.* t. CVII, p. 397, et CIX, p. 670. — Duclaux, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. III, p. 82.

[2] A. Gautier et Drouin, *Compt. rend.*, t. CXIII, p. 820; t. CXIV, p. 19 — *Bull. Soc. chim.*, 3e série, t. VII, p. 93 et 94. — Schlœsing et Laurent, *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, t. CXI, p. 750.

Origine du soufre; du phosphore. — Il est certain que le soufre indispensable à la constitution des corps protéiques leur vient de la réduction des sulfates minéraux. Chez les graminées, les sulfates du sol s'assimilent avec une grande facilité. Nous voyons cette réduction se faire nettement dans les expériences de Planchud sur la vie des *sulfuraires* qui, au contact des sulfates dissous, produisent abondamment de l'hydrogène sulfuré. La même conclusion résulte des observations d'Olivier et Étard sur les *beggiatoa* et les *ulothrix*. Ces sortes d'algues réduisent les sulfates jusqu'à produire du soufre en nature que l'on trouve cristallisé dans leurs cellules, et que la plante résorbe et oxyde ensuite dans certaines conditions de son développement.

Le phosphore organique provient de la réduction des phosphates dans le protoplasma réducteur de la feuille.

Origine des matières minérales. — Les plantes puisent directement dans le sol les matières minérales qu'on y rencontre. Elles les solubilient grâce à une sécrétion d'acide carbonique, et peut-être d'un acide organique spécial (acide tartrique), d'après M. Poulet [1], qui se produit aux extrémités radicellaires. Elles les absorbent ensuite par endosmose.

Mais chaque plante utilisant plus particulièrement, suivant sa nature, tel ou tel minéral, bientôt les tissus radiculaires restent saturés des sels inutilisés dans les tiges ou les feuilles, et les racines ne les enlèvent plus au sol, tout en continuant à absorber par endosmose les composés minéraux que le végétal est propre à fixer. De là une sorte de sélection apparente. C'est ainsi que la potasse nécessaire à la vigne, au tabac, à la pomme de terre, est absorbée par les racines de ces plantes qui n'absorbent pas la soude; que les sels de soude le sont au contraire par les salicors, salsola, tamarix, atriplex, asperge, et généralement par les plantes maritimes, presque à l'exclusion de la potasse; que la chaux suffit à certains lichens, etc. La betterave prend au sol le potassium, le rubidium et le sodium, et laisse le césium et le lithium; le tabac s'enrichit en potassium et lithium et semble repousser le sodium; le colza s'empare du potassium et du sodium, mais non du lithium et du rubidium, etc. Il n'existe pas de sel de soude dans le blé, l'avoine, la pomme de terre (tubercules et tiges), les bois de chêne et de charme, les feuilles de tabac, de mûrier, de pivoine, ricin, haricots, etc. [2]. Le manganèse, très répandu, se rencontre surtout dans les plantes aquatiques; le cuivre est beaucoup plus commun qu'on ne pense : il a été signalé dans le chêne, le tilleul, le platane, l'oranger, le hêtre, le pin,

[1] *Comp. rend. Acad. sciences*, CXXIII, 356.
[2] PÉLIGOT, *Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, t. LXV, p. 729.

le cacaotier, le caféier, le blé, le trèfle. Le grain de blé en contient de 5 à 10 milligrammes par kilo; le riz 6 milligrammes; l'orge 11; l'avoine 8,4 : les haricots de Soissons 11; les lentilles 6,8; le cacao maragnan 40 mgr.; le café de 6 à 14 mgr. par kilogramme.

Il est curieux de constater que *dans un même végétal* les cellules de chaque tissu s'emparent des substances minérales qui leur conviennent. La potasse passe dans la racine, le protoplasma vert et les fruits, mais est rare dans le bois; la chaux se fixe dans les tissus cellulosiques; la magnésie participe surtout à la constitution de la chlorophylle et des semences; le fer se retrouve dans le protoplasma des feuilles, tout en manquant dans la chlorophylle. L'acide phosphorique augmente partout où la vie est très active, là où les tissus se reproduisent activement : graine, bourgeons, jeunes pousses. La silice est prépondérante dans les tissus épidermiques, etc., etc.

Tels sont les principes minéraux essentiels à la plante. Mais il en est d'accidentels ou qui ne sont nécessaires qu'à de rares végétaux, comme le zinc que l'on trouve dans le chêne, le bouleau, le pin des sols à calamine, et que l'on a rencontré aussi dans le maïs, le blé, l'orge, les haricots blancs, etc. On sait que M. Raulin a démontré que des traces de ce métal activent beaucoup la végétation de l'*aspergillus niger*. L'iode s'accumule dans certains fucus et algues marines; l'acide arsénique permet la fructification de quelques moisissures, etc.

FORMATION DES DIVERSES ESPÈCES ORGANIQUES

Les principes organiques définis qui entrent dans la constitution des plantes appartiennent aux mêmes familles que ceux qui forment les tissus des animaux : ce sont des *sucres*, des *graisses*, des *acides divers azotés ou non*, des *corps amidés*, des *substances protéiques*. Comparés dans les deux règnes, ils peuvent différer sensiblement, constituer des variétés, ou bien être identiques. L'animal *assimile* sans les modifier profondément, les matériaux organiques que *produit* le végétal. Avant que de faire l'étude particulière de chacun de ces principes constitutifs communs aux deux règnes, examinons rapidement comment ils se forment dans la plante qui va les fournir à l'animal.

Origine des sucres et des alcools polyvalents. — Nous avons vu p. 24 comment l'aldéhyde le plus simple ou *formal* CH^2O prend naissance dans la feuille. Cet aldéhyde, à la vérité, n'a pas été extrait en nature du parenchyme foliacé, mais Bokorny a pu établir que le méthylal $CH^2(OCH^3)^2$, qui n'est autre que l'éther diméthylique de cet aldéhyde, lorsqu'on le fait pénétrer artificiellement dans le parenchyme foliacé, dans les filaments verts des spirogyra par exemple,

s'y transforme aussitôt en amidon. D'ailleurs, l'alcool méthylique, qui provient lui-même de l'hydrogénation de l'aldéhyde formique, a été découvert par Maquenne dans les parties vertes d'un grand nombre de végétaux.

On sait d'autre part combien cet aldéhyde CH^2O se polymérise aisément, et nous avons vu (*Cours de chimie*, t. II, p. 234) les rapports qui existent entre ce corps, l'aldéhyde glycérique $C^3H^6O^3$, et les sucres en $C^5H^{10}O^5$ et $C^6H^{12}O^6$. Cet aldéhyde formique et ces sucres se produisent par polymérisation du formal CH^2O. En s'hydrogénant dans les tissus foliacés, ils donnent la glycérine $C^3H^8O^3$, les alcools pentavalents, les gommes en $C^5H^{12}O^5$ (*Ibid.* t. II, p. 226) et les alcools pentavalents en $C^6H^{14}O^6$. On a dit enfin (*Ibid.*, II, p. 241 et 249) comment, en perdant de l'eau, deux ou un plus grand nombre de molécules de sucres en $C^6H^{12}O^6$ donnent naissance aux *saccharides*, tels que le sucre de canne, $C^{12}H^{22}O^{11}$, ou aux dextrines $(C^6H^{10}O^5)^n$, enfin aux matières amylacées et cellulosiques elles-mêmes :



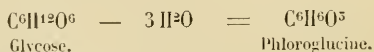
$$n\,C^6H^{12}O^6 \;-\; n\,H^2O \;=\; C^{6n}H^{(12-2)n}O^{(6-1)n}$$

Sucre. Dextrines, amidons, celluloses.

L'origine de ces sucres, hydrates de carbone et alcools polyvalents formés dans le végétal est donc aujourd'hui bien déterminée ([1]).

Ce ne sont point là des vues théoriques, de simples hypothèses. Ces réactions sont en grande partie réalisables *in vitro* ; on sait passer des aldéhydes aux sucres, de ceux-ci à leurs anhydrides, de ces anhydres revenir aux sucres et, par l'hydrogénation de ces derniers, obtenir les alcools polyvalents qui leur correspondent. Les végétaux accomplissent ces mêmes réactions polymérisantes, hydrogénantes ou déshydratantes, aussi bien que les réactions inverses, grâce surtout aux ferments de la cellule, agents naturels de ces transformations chez l'être vivant. Présentez 5 à 6 minutes au soleil les feuilles des végétaux les plus divers, d'une *spyrogira* par exemple, vous constaterez aussitôt la formation de sucre et d'amidon partout où la lumière aura frappé. Faites passer cette feuille à l'obscurité, l'amidon disparaîtra peu à peu changé en cellulose, mucilage, etc., ou transformé en produits plus complexes.

Parmi ces derniers il faut citer un grand nombre de corps aromatiques tels que les phénols polyvalents qui peuvent provenir d'une déshydratation avancée des hydrates de carbone d'abord formés :



$$C^6H^{12}O^6 \;-\; 3\,H^2O \;=\; C^6H^6O^3$$

Glycose. Phloroglucine.

([1]) Voir à ce sujet un bon Article dans la *Revue générale des sciences* du 30 mars 1890.

ou encore :



$$14\,CH^2O - 10\,H^2O = C^{14}H^8O^4$$

Aldéhyde formique. Alizarine.

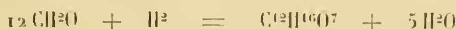
Parmi les corps qui peuvent dériver presque directement de l'aldéhyde méthylique on doit prévoir encore les alcools aromatiques que l'on rencontre soit à l'état libre, soit combinés à la glycose avec laquelle ils forment des glycosides ; telle la salicine de l'écorce de saule qu'on peut, directement ou indirectement, dériver de l'hydrogénation d'un polymère de l'aldéhyde formique :



$$13\,CH^2O + 2\,H^2 = C^{13}H^{18}O^7 + 6\,H^2O$$

Aldehyde formique. Salicine.

telle encore *l'arbutine*, glycoside des feuilles de busserole :



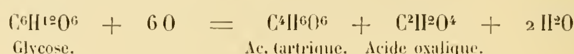
$$12\,CH^2O + H^2 = C^{12}H^{16}O^7 + 5\,H^2O$$

Ce ne sont donc pas seulement des sucres, des gommes, de l'amidon, de la cellulose, de la mannite, etc., qui se produisent dans le végétal grâce aux réactions de synthèse dont nous venons de parler ; elles peuvent aussi, suivant les conditions, donner naissance à des phénols, alcools, matières colorantes, glycosides, etc. Mais dans la production de ces divers composés il est un facteur dont il faut tenir compte, mais dont on ne peut à cette heure bien définir le mode d'intervention, c'est la spécificité de la cellule et de ses ferments ; et tout en reconnaissant que les phénomènes provoqués sous leur influence (polymérisations, hydratations ou déshydratations, hydrogénations, oxydations), sont ceux-là même que nous déterminons *in vitro* grâce à nos réactifs en partant des mêmes principes, le mécanisme précis de ces transformations nous échappe encore en grande partie.

Origine des acides et des graisses. — C'est encore l'action de certains ferments qui provoque chez le végétal l'oxydation des principes aldéhydiques ou qui dérivent directement des aldéhydes primitivement formées. Nous savons aujourd'hui, par les travaux de Jaquet et de G. Bertrand, qu'il existe, dans beaucoup de cellules, et en particulier dans les organes en voie de développement rapide, des ferments spéciaux excitateurs des oxydations, les *oxydases*, dont la *laccase*, le mieux étudié de ces agents, a été pour la première fois extraite du latex de l'*arbre à laque* du Japon [1]. Depuis on l'a signalée dans un grand nombre d'autres végétaux, dans les champignons, etc. [2]. Grâce à ce ferment, l'oxygène qu'absorbe sans cesse la feuille en respirant, se

[1] G. Bertrand, *Compt. rend.*, t. CXX, p. 266.
[2] *Ibid.*, *Compt rend.*, t. CXXI, p. 166 et 783.

porte sur les composés aldéhydiques de synthèse ainsi que sur certains phénols, les oxyde et fait apparaître des acides, comme cela se voit dans nos laboratoires, mais ici en vertu d'une provocation due à un de ces mystérieux ferments dont nous ignorons la nature. On a ainsi :



$$C^6H^{12}O^6 + 6\,O = C^4H^6O^6 + C^2H^2O^4 + 2\,H^2O$$

Glycose. Ac. tartrique. Acide oxalique.

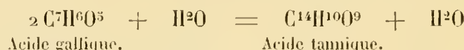
ou :



$$C^7H^{14}O^7 + 2\,O = C^7H^6O^5 + 4\,H^2O$$

Heptose. Acide gallique.

puis :

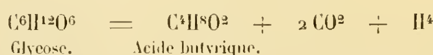


$$2\,C^7H^6O^5 + H^2O = C^{14}H^{10}O^9 + H^2O$$

Acide gallique. Acide tannique.

Nous verrons tout à l'heure, à propos de la synthèse des albumi noïdes dans la plante, que la formation des composés acides paraît accompagner d'une manière nécessaire celle des corps amidés et protéiques.

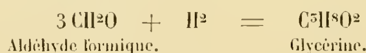
Mais les acides végétaux peuvent aussi se former dans certaines cellules par simple dédoublement fermentatif des sucres : c'est ainsi que le microbe lactique donne l'acide lactique aux dépens des sucres, et que la bactérie butyrique forme de l'acide butyrique lorsqu'on la fait vivre à l'abri de l'air en présence de la glycose :



$$C^6H^{12}O^6 = C^4H^8O^2 + 2\,CO^2 + H^4$$

Glycose. Acide butyrique.

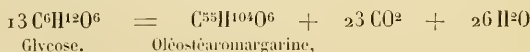
De cette dernière réaction d'ordre fermentatif, résulte, on le voit, de l'hydrogène naissant apte, dans les cellules végétales, à s'unir aux sucres et autres composés aldéhydiques pour donner de la glycérine :



$$3\,CH^2O + H^2 = C^3H^8O^2$$

Aldéhyde formique. Glycérine.

Les principes gras proviennent soit de l'union de la glycérine ainsi produite aux acides gras précédemment formés, soit plutôt de la fermentation directe des sucres avec perte d'acide carbonique :



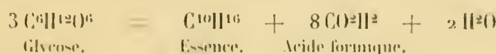
$$13\,C^6H^{12}O^6 = C^{55}H^{104}O^6 + 23\,CO^2 + 26\,H^2O$$

Glycose. Oléostéaromargarine,

On sait, en effet, que Pasteur a montré que la cellule de levure de bière (et de beaucoup d'autres ferments) fabrique une quantité énorme de graisses en vivant dans des solutions où elle ne reçoit que du sucre et quelques sels ammoniacaux ou minéraux pour tout aliment.

Origine des hydrocarbures, camphres, etc. — A côté des hydrates de carbone et des graisses on trouve chez les végétaux des hydrocarbures qui sont avec ces derniers principes dans un rapport

très étroit. Les plus répandus répondent à la formule $C^{10}H^{16}$ ou à un de ses multiples. En particulier, la grande famille des Conifères, produit l'essence de térébenthine $C^{10}H^{16}$ et ses nombreux isomères. Or, il y a longtemps qu'on a observé que, dans les feuilles des végétaux de cette famille, on trouve en abondance de l'acide formique à côté de ces hydrocarbures, observation qui permet d'expliquer l'origine des deux substances à partir du sucre de synthèse ou de ses anhydrides :

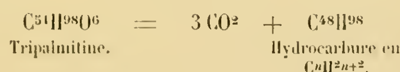


$$3\,C^6H^{12}O^6 = C^{10}H^{16} + 8\,CO^2H^2 + 2\,H^2O$$

On voit, en effet, au microscope dans les cellules du tronc des pins et des sapins, surtout dans celles du cœur de l'arbre, les granules d'amidon remplacés point pour point par l'essence $C^{10}H^{16}$ issue de cette transformation.

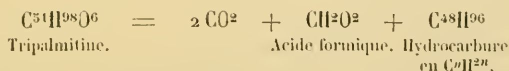
Quant aux camphres et aux alcools qui accompagnent ces essences et résines, ils résultent de l'oxydation directe des hydrocarbures précédents, ou de leur union à une molécule d'eau.

Les hydrocarbures en C^nH^{2n} apparaissent souvent dans les latex. Ceux qui forment le caoutchouc répondent à cette formule. On remarquera que ces substances peuvent dériver des corps gras par simple perte d'acide carbonique, comme cela a lieu lorsqu'on soumet le bois ou les débris végétaux à la fermentation lente qui la change en tourbe ou un ferment vaseux qui produit du gaz des marais :



$$C^{51}H^{98}O^6 = 3\,CO^2 + C^{48}H^{98}$$

et



$$C^{51}H^{98}O^6 = 2\,CO^2 + CH^2O^2 + C^{48}H^{96}$$

Ces hydrocarbures se produisent, en effet, là où, dans le végétal, la vie est la plus active et le dégagement d'acide carbonique le plus abondant : fleurs, bourgeons, fruits, etc.

A ces hydrocarbures s'adjoignent souvent des corps aldéhydiques ou acides qu'on trouve à côté d'eux dans la plupart des essences (essences d'eucalyptus, de valériane, etc.). Ces aldéhydes et acides donneront, par réduction, les alcools et avec eux les éthers qu'on trouve dans un si grand nombre de fleurs et de fruits auxquels ils communiquent leur parfum et leur saveur.

Origine des corps amidés et des matières protéiques — On sait qu'on nomme *matières protéiques* (ou *albuminoïdes*), les principes analogues au blanc d'œuf, à la fibrine, à l'osséine, etc., matières qui, en s'unissant à l'eau et à divers sels, forment la trame

vivante et active des protoplasmas cellulaires. Tous ces principes contiennent cinq éléments qui leur sont communs, *carbone*, *azote*, *hydrogène*, *oxygène* et *soufre*. Les corps protéiques végétaux ne sont pas essentiellement différents de ceux d'origine animale.

On a cru longtemps que l'azote s'introduisait dans les végétaux à l'état d'ammoniaque : dans cette hypothèse le corps AzH^3 servait de noyau primitif et pour ainsi dire de squelette, aux amides, aux imides et aux nitriles dont les albuminoïdes représentent les termes les plus compliqués. Il a fallu renoncer à cette hypothèse : d'une part, en effet, si l'on cultive des végétaux dans des sols calcinés additionnés de sels ammoniacaux, les plantes sont loin de prospérer, tandis qu'elles se développent rapidement sur les terres où l'on introduit des nitrates ; d'autre part, ce sont ces derniers sels, presque à l'exclusion des composés ammoniacaux, que l'on retrouve à l'état libre dans les sucs de la tige ou de la racine des végétaux qui croissent sur les sols auxquels on fournit des engrais azotés même ammoniacaux.

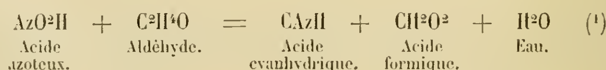
C'est donc surtout sous forme de nitrates que l'azote s'introduit dans la plante, et le sol contient, nous le savons (page 28), les organismes nécessaires à la nitrification de ses fumures ammoniacales.

Faiblement dissociés grâce à leur dilution extrême et à la légère acidité des sucs de la plante, ces nitrates arrivent dans le protoplasma des cellules de la feuille où nous avons vu se produire incessamment, sous l'action de la lumière, la protophylline, l'aldéhyde méthylique et la glycose, c'est-à-dire les réducteurs les plus énergiques. Dans ces conditions intervient, suivant nous, la réduction des acides nitrique et nitreux, dérivés des nitrates, et celle des nitrates eux-mêmes. On sait que dans la préparation de l'éther nitreux par l'acide nitrique et l'alcool, dans la fabrication de l'acide fulminique par les nitrates de mercure ou d'argent et l'alcool, lors de la réduction des corps nitrés, dans l'oxydation de l'humus par l'acide nitrique étendu, et dans une foule de conditions analogues, on voit toujours apparaître l'*acide cyanhydrique*. C'est ainsi qu'agissant sur l'acide azotique, à 35 ou 40°, l'alcool se transforme d'abord en aldéhyde, tandis qu'il se fait de l'acide azoteux :



$$AzO^3H + C^2H^6O = AzO^2H + C^2H^4O,$$

puis l'aldéhyde formée change finalement cet acide azoteux en acide cyanhydrique, en passant par divers intermédiaires que nous ne signalons pas ici :



$$\underset{\text{Acide azoteux.}}{AzO^2H} + \underset{\text{Aldéhyde.}}{C^2H^4O} = \underset{\text{Acide cyanhydrique.}}{CAzH} + \underset{\text{Acide formique.}}{CH^2O^2} + \underset{\text{Eau.}}{H^2O} \quad [1]$$

[1] Une grande partie de l'acide cyanhydrique naissant disparaît en s'unissant à l'aldéhyde

Des réactions semblables se passent certainement dans le protoplasma des feuilles exposées au soleil. La faible proportion d'acide nitrique provenant des nitrates dissociés grâce à l'acidité du milieu est réduite sous l'influence de l'aldéhyde méthylique naissante, réaction qui donne lieu, comme ci-dessus, à la formation d'un peu d'acide cyanhydrique :



$$2\,AzO^3H + 5\,CH^2O = 2\,CAzH + 3\,CO^2 + 5\,H^2O.$$ [1]

Cette production dans les plantes d'acide cyanhydrique ou formonitrile CAzH à l'état naissant n'est pas douteuse. Nous voyons apparaître ce corps, libre ou sous forme de cyanhydrines, dans une foule de végétaux : fleurs et feuilles de rosacées, feuilles et fleurs de lauriers-roses, lauriers-cerises, saules ; amygdaline des amandes amères, suc de manioc, feuilles des pangiés et des lasiées [2]. Mais éminemment apte à s'unir aux corps non saturés, le groupement CAzH ne saurait exister libre que dans de rares conditions. Généralement, il disparaît en se combinant aux aldéhydes qui se forment sans cesse dans le protoplasma chlorophyllien.

Pour aller plus loin dans l'explication de la synthèse de l'albumine par le protoplasma de la feuille, il faut anticiper sur ce que nous aurons à dire de la constitution des matières albuminoïdes. M. Schützenberger a démontré que leur molécule revient à de l'urée $CO \begin{smallmatrix} < AzH^2 \\ < AzH^2 \end{smallmatrix}$ et à de l'oxamide $\begin{matrix} CO - AzH^2 \\ | \\ CO - AzH^2 \end{matrix}$ dont les hydrogènes ont été en totalité, ou en partie, remplacés par des radicaux ou chaînes complexes telles que :



$$- CO - CH^2 - CH^2 - \overset{|}{CH} - AzH - CH^2 - \overset{|}{CH} - AzH - CH^2 - CO^2H$$

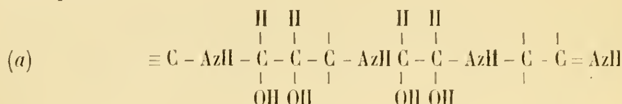
On voit plusieurs fois paraître dans ce radical, les chaînons CH^2 de l'aldéhyde formique CH^2O, chaînons liés entre eux par le groupement $\overset{|}{CH} — AzH-$ qui lui-même se rattache simplement à l'acide cyanhydrique

simultanément produite, d'où formation de la cyanhydrine $C^2H^4O.CAzH$, qui, en présence de l'eau et de l'acide minéral en excès, s'hydrate aussitôt pour donner de l'acide lactique que l'on sait être un produit secondaire, mais constant, de cette réaction.

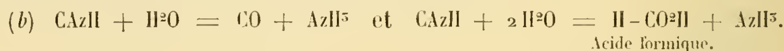
[1] M. Bach (*Compt. rend. de l'Acad. des sciences*, t. CXXII, p. 1499) pense qu'il se fait d'abord non de l'acide cyanhydrique, mais son hydrate, la *formiamide* $CHO.AzH^2$. Il admet que, par réduction, l'acide nitrique est d'abord transformé en hydroxylamine $AzH^2.OH$, qui, en présence de l'aldéhyde formique des feuilles, se changerait, par perte d'eau, en formaldoxime ($CH^2 : Az\,OH$). Cette formaldoxime se convertirait isomériquement à son tour dans l'amide correspondant, la formiamide $CHO . AzH^2$. M. Bach paraît avoir démontré expérimentalement que la formaldoxime, ou plutôt le trioxyamidométhylène $(CH^2 : Az.OH)^3$ est le produit principal de la réaction de l'aldéhyde formique sur l'acide nitrique à chaud.

[2] D'après Greshoff (*Eerste Verslag van het onderzoek naar de plantenstoffen van Nederlandsch et Indië*, p. 108), Treub (*Annales du jardin botanique de Buitenzorg*, Vol. XIII, p. 2) a montré qu'une seule feuille de *pangium edule*, pesant environ 15 grammes, peut contenir $0^{gr},0107$ d'acide cyanhydrique libre

dont il ne diffère que par un atome d'hydrogène en plus. Si l'on se rappelle que l'aldéhyde formique existe toujours dans la feuille à l'état naissant, qu'elle s'y trouve ainsi qu'on vient de le dire, en présence du groupe CAzH, dérivé de la réduction des nitrates, si l'on n'oublie pas que ce groupe CAzH jouit de la propriété de s'unir à froid aux aldéhydes avec la plus grande facilité, on saisira comment peuvent se former des chaînes composées de ces deux premiers facteurs CAzH et CH^2O, telles que :

(*a*) 

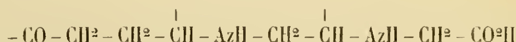
dont le premier et le dernier chaînon C-AzH peuvent se transformer aisément en CO- et CO^2H suivant les modes d'hydratation bien connus de l'acide cyanhydrique :



(*b*) $CAzH + H^2O = CO + AzH^3$ et $CAzH + 2H^2O = H-CO^2H + AzH^3$.
Acide formique.

Quant aux chaînons $\underset{\text{OH}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}$ (aldéhyde méthylique ou isomère) et $-AzH-\underset{\text{OH}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-$, on comprend qu'ils puissent se transformer en $-\underset{\text{H}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-$ et en $\underset{\text{H}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}}-AzH-$ en perdant l'oxygène employé à former les acides qui se produisent corrélativement aux albuminoïdes dans tout parenchyme végétal, et qui viennent s'unir à l'ammoniaque issue des réactions (*b*), formant ainsi des sels ammoniacaux ou des amides divers, en particulier l'urée et l'oxamide, $CO\begin{smallmatrix}<AzH^2\\<AzH^2\end{smallmatrix}$ ou $C^2O^2\begin{smallmatrix}<AzH^2\\<AzH^2\end{smallmatrix}$ nécessaires, comme on le verra, à la constitution de l'albumine.

Ainsi peuvent donc prendre naissance les chaînons tels que

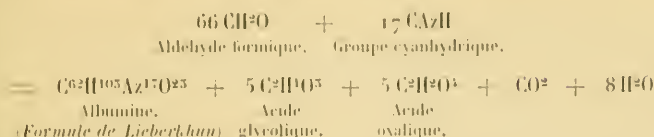


$$-CO-CH^2-CH^2-\overset{|}{C}H-AzH-CH^2-\overset{|}{C}H-AzH-CH^2-CO^2H$$

ou les chaînons analogues dont nous parlions tout à l'heure.

La production des matières protéiques dans la feuille s'explique donc ainsi suffisamment. Leur synthèse peut du reste se résumer en une seule équation où n'apparaissent, dans le premier membre, que les termes que nous avons reconnus se produire dans le parenchyme foliacé : l'aldéhyde formique et le groupe cyanhydrique CAzH, et dans le second les acides organiques formés en même temps que les albuminoïdes qu'ils accompagnent, acides que, pour fixer les idées, nous

supposerons dans l'équation suivante être les acides glycolique et oxalique [1] qu'on rencontre si souvent dans la feuille :



$$66\,CH^2O + 17\,CAzH$$
Aldehyde formique. Groupe cyanhydrique.

$$= C^{62}H^{103}Az^{17}O^{23} + 5\,C^2H^4O^3 + 5\,C^2H^2O^4 + CO^2 + 8\,H^2O$$
Albumine. (*Formule de Lieberkhun*) — Acide glycolique. — Acide oxalique.

Cette hypothèse de l'introduction de l'azote dans les végétaux grâce à la réduction des nitrates sous forme d'acide cyanhydrique ou de son hydrate, la formiamide [2], s'appuie encore sur des preuves indirectes :

1° J'ai montré que l'acide cyanhydrique, chauffé en présence de l'eau et des acides faibles, donne non pas les matières protéiques, mais quelques-uns de leurs dérivés naturels, la xanthine, la sarcine, la méthylxanthine, la guanidine, etc.

2° Après avoir établi en 1867 que l'acide cyanhydrique s'unit aux aldéhydes, j'ai émis l'hypothèse que cet acide devait, en s'unissant aux corps aldéhydiques de la feuille, tels que la glycose, donner lieu à de nombreuses synthèses. Les faits découverts par Kiliani et par A. Fischer sont depuis venus donner raison à cette hypothèse [3].

Enfin, j'ai appelé l'attention sur le rôle important que joue le groupement CAzH non seulement dans la constitution de la molécule albuminoïde, mais dans ses dérivés uriques et alcaloïdiques, et la découverte d'un isomère de CAzH, l'*adénine* $C^5H^5Az^5$, que l'on trouve surtout dans les cellules végétales en train de proliférer, est venue confirmer ces prévisions.

Une fois formé dans la feuille, l'albuminoïde primordial subit une sorte d'assimilation qui le fait varier suivant le plasma de la cellule ou du tissu où on le rencontre. Nous le voyons dans les organes en suractivité, tels que les bourgeons et les fleurs, exister sous les diverses formes de caséine, globulines végétales, albumines proprement dites, albumoses, etc. De la désassimilation de ces corps vont résulter les corps amidés, tels que l'asparagine, l'acide glutamique, la leucine, la tyrosine, l'acide urique, signalés dans les végétaux comme chez les animaux, et les alcaloïdes eux-mêmes.

(1) Voir Brunner, *Deutsch. chem. Gesel.*, t. IX, p. 984, et Brünner et Chuard, *Bull. Soc. chim.*, 3e série, t. XII, p. 126.

(2) Nous avons exposé pour la première fois ces idées sur l'origine et la constitution des albuminoïdes en 1872; nous y sommes revenus en 1884 (*Bull. Soc. chim.*, t. XLII, p. 141). Depuis, en 1886, Latham (*Brit. med. Journal*, 1886, vol. I, p. 629) les a reprises en partie et a tenté d'expliquer par elles le rôle des albuminoïdes dans l'organisme ainsi que le mécanisme de quelques phénomènes morbides.

(3) Voir dans mon *Cours de chimie*, 2e édition, t. II, p. 224, 233 et 235, les observations relatives à la formation des acides glycose-carbonique et fructose-carbonique et, p. 672, la synthèse des glyoxalines.

PLAN DE L'OUVRAGE

Ces trois premières Leçons servent d'*Indroduction* à la *Chimie biologique.* Après avoir défini les caractères de la vie, nous avons établi qu'il ne saurait être question des *forces vitales* chez les animaux ou les plantes; que les seules forces que la vie met en jeu sont purement physiques, chimiques et mécaniques; qu'elles agissent chez les êtres vivants suivant le même déterminisme que dans le règne inorganique; que l'énergie dont dispose l'animal ou la plante est celle-là même qu'avaient emmagasinée ses aliments sous l'action de l'influx solaire; que l'être vivant ne produit pas d'énergie, mais qu'il dirige grâce à son organisation, les forces naturelles, ou plutôt l'énergie, dont il dispose. Nous avons décrit ensuite la cellule et ses organes et montré que son fonctionnement est tantôt aérobie, tirant dans ce cas sa puissance principalement des combustions oxygénées, tantôt anaérobie, l'empruntant alors aux transformations isomériques, fermentations et hydratations qui se produisent dans son protoplasma. Le rôle important et spécifique joué dans la plante par le protoplasma chlorophyllien nous a conduit à essayer d'expliquer comment s'y forment, à partir de la matière inerte, presque dénuée de toute énergie chimique, les diverses familles de principes immédiats que nous y constatons.

Nous allons maintenant passer à l'étude particulière de ces principes immédiats eux-mêmes. Lorsqu'ils nous seront connus, nous pourrons les suivre fonctionnant dans les tissus ou les humeurs de l'économie, et participant aux fonctions générales de la vie d'ensemble que nous résumerons dans les derniers chapitres de cet Ouvrage.

Ces dernières considérations nous tracent notre plan d'ensemble. Nous diviserons ce Traité en *cinq parties* :

I. *Principes définis constitutifs de l'être vivant.*

II. *Tissus et humeurs de l'économie animale.*

III. *Fonctions générales* (Respiration, digestion, circulation, excrétion, etc.)

IV. *Phénomènes primordiaux de l'assimilation et de la désintégration.*

V. *Lois de la vie d'ensemble.*

PREMIÈRE PARTIE

PRINCIPES CONSTITUTIFS DES ÊTRES VIVANTS

QUATRIÈME LEÇON

CLASSIFICATION DES PRINCIPES IMMÉDIATS. — GÉNÉRALITÉS SUR LES MATIÈRES PROTÉÏQUES.

On a déjà donné dans l'*Introduction précédente* (p. 26 et suivantes) quelques renseignements sur les *principes immédiats*, qui constituent les êtres vivants. On sait qu'intimement mélangés ou mutuellement dissous, juxtaposés mais non confondus entre eux, ils concourent à la formation des organes et à l'accomplissement des fonctions. On sépare ces principes les uns des autres par l'emploi successif des *moyens mécaniques*, des *dissolvants neutres* et des *réactifs chimiques*. On peut, grâce aux procédés de l'*analyse immédiate* (1), obtenir dans un état de pureté suffisante pour en faire une étude séparée, chacune de ces espèces définies, véritables rouages élémentaires qui entrent dans la structure des organes et participent aux réactions complexes de la cellule et du tissu.

C'est l'étude de ces principes définis que nous ferons dans cette *Première Partie*.

Classification des espèces constitutives des êtres vivants. — Les principes immédiats qu'on rencontre dans les organes des êtres vivants peuvent se ranger dans quatre groupes :

I. Les *corps protéiques* ;
II. Les *corps azotés non protéiques* ;
III. Les *hydrocarbures, corps gras et hydrates de carbone* ;
IV. Les *matières minérales*.

I. *Les matières protéiques.* — On nomme substances protéiques ou albuminoïdes les substances azotées complexes analogues à l'albumine de l'œuf d'oiseau, à la fibrine du sang, à l'osséine de l'os, à la corne, etc.

(1) Voir mon *Cours de chimie*, t. II, p. 4.

Elles contiennent toutes d'une façon constante du carbone, de l'hydrogène, de l'azote, de l'oxygène et presque toutes du soufre. Très nombreuses, très différentes d'aspect et de propriétés, le plus généralement incristallisables, etc., elles ont toutefois une composition et des caractères communs qui les ont fait de tout temps reconnaître et ranger en une même grande famille naturelle. Elles existent dans tout plasma, dans toute cellule, et y subissent d'incessantes et délicates transformations. Associées aux matières minérales, elles forment la trame organisée, essentiellement active, des tissus vivants.

II. *Les substances azotées non albuminoïdes.* — Celles-ci, comme les précédentes, contiennent du carbone, de l'hydrogène, de l'azote et de l'oxygène; très rarement on y trouve du soufre. Elles dérivent des substances protéiques, dans l'organisme ou en dehors de lui, par une suite d'hydratations, de dédoublements, d'oxydations, de fermentations, etc. Elles sont généralement cristallisables. On les subdivise en : (*a*). *Uréides* (acide urique, alloxane, allantoïne, etc.). — (*b*). *Composés basiques* ou *leucomaïnes* (créatine, xanthine, adénine, carnine, etc.). — (*c*). *Amides* et *acides amidés* (urée, acide hippurique, tyrosine, taurine, etc.).

III. *Les substances binaires ou ternaires non azotées.* — Ces matières exemptes d'azote contiennent toutes du carbone, de l'hydrogène, et le plus souvent chez l'animal, de l'oxygène. Elles se subdivisent en : (*a*). *Hydrates de carbone* et *congénères* (saccharose, amidon, glycogène, cellulose, mannite, inosite, etc.). — (*b*). *Corps phénoliques* et *hydrophénoliques* (phénols, sulfophénols, acides oxybenzoïques, camphres, etc.). — (*c*) *Corps gras* et *analogues* (graisses, cires, etc.). — (*d*). *Composés acides* (acides gras, acides lactique, tartrique, succinique, oxalique). — (*e*). *Hydrocarbures* (gaz des marais, essence de térébenthine et analogues). Ces dernières substances n'ont quelque importance que chez les végétaux.

IV. *Les matières minérales.* — La principale est l'*eau*, qui forme des trois quarts aux quatre cinquièmes du poids de l'animal, et sans laquelle toute action chimique, tout fonctionnement, toute vie s'arrête. Les principales autres matières minérales sont les sels de sodium, de potassium, de calcium, de magnésium, à l'état de chlorures, phosphates, sulfates, carbonates, avec une très faible proportion de silicates et des traces de fluorures.

Les quatre groupes précédents comprennent tous les principes qui composent les êtres vivants. Ceux du premier et du dernier groupe sont les espèces réellement *constitutives* de la cellule, absolument indispensables à son fonctionnement. Ceux des deuxième et troisième groupes les accompagnent généralement; ce sont souvent des *produits* de

l'activité cellulaire ou des réserves. Plusieurs sont directement apportés par les aliments, d'autres sont issus par dédoublements, fermentations, oxydations, etc., des matières albuminoïdes du premier groupe. Ces principes, différemment des précédents, semblent destinés à alimenter l'économie en tension chimique, transformable en force mécanique ou chaleur, sans jamais faire intimement partie de la trame agissante et vivante des tissus; d'autres sont déjà des produits de désassimilation, aptes quelquefois à faire bénéficier la cellule d'un reste d'énergie, à participer à des synthèses secondaires, à concourir à l'accomplissement des fonctions, à assurer l'assimilation, la digestion, à protéger mécaniquement les organes, etc.; d'autres enfin, comme l'urée, l'acide urique, l'acide carbonique, sont des produits d'excrétion définitive.

Dans cette étude des matériaux définis de l'économie, nous commencerons par l'examen des *substances protéiques*, parce que c'est d'elles que toutes les autres dérivent ou peuvent dériver. Dans l'économie, comme sous l'action des réactifs, nous les verrons se dédoubler, se simplifier par degrés successifs, donnant d'abord des corps protéiques plus simples, albumoses et peptones, puis des substances encore complexes mais qui ont perdu les caractères albuminoïdes, fournissant enfin, par des dédoublements plus avancés, des corps azotés cristallisables : uréides, acides amidés, etc., puis enfin, par hydratation ou oxydations plus avancées encore, des corps exempts d'azote. En conformant notre exposition à la marche de ces simplifications successives de la matière protéique telle qu'elle se poursuit dans nos tissus, nous nous laisserons conduire par la suite naturelle des transformations de ces albuminoïdes et par l'ordre naturel d'apparition des produits de plus en plus simples qui se succèdent dans la cellule. De l'analogie et quelquefois de l'identité des corps fournis par les albuminoïdes durant la vie ou *in vitro* sous l'influence des réactifs, nous serons peu à peu amenés à entrevoir l'identité des réactions qui les provoquent, soit qu'elles se passent dans nos appareils de laboratoire, soit qu'elles naissent et s'accomplissent dans la cellule vivante elle-même. Ainsi nous parviendrons à saisir quelques-unes des lois de ces transformations.

MATIÈRES PROTÉIQUES OU ALBUMINOÏDES

CARACTÈRES ET PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES SUBSTANCES PROTÉIQUES

Les *principes protéiques* ou *albuminoïdes* sont les substances fondamentales des tissus vivants. La chair des animaux, le sang, l'albu-

men de l'œuf, l'osséine de l'os, l'épiderme, le protoplasma des cellules végétales, etc., sont en grande partie composés de principes protéiques, d'eau et de quelques sels.

Au point de vue de leur définition chimique, on doit considérer les matières protéiques comme des nitriles complexes, à poids moléculaires très élevés, aptes à s'hydrater sous l'influence des ferments, des alcalis ou des acides étendus, en absorbant autant de molécules d'eau que ces nitriles contiennent d'atomes d'azote. De cette première phase d'hydratation résultent une série d'amides complexes, de la tyrosine ou d'autres corps aromatiques, enfin de l'ammoniaque, de l'acide carbonique et de l'acide oxalique, ces trois dernières substances en proportions relatives telles qu'elles indiquent dans la structure de ces molécules l'existence des radicaux de l'urée et de l'oxamide.

Quoique différentes par leur origine, leurs propriétés et leur composition, les substances protéiques présentent un ensemble de caractères communs qui les ont fait réunir dans une même famille naturelle. Ces caractères demandent à être précisés.

Caractères physiques. — Les principes protéiques se présentent généralement sous la forme de matières amorphes, filantes, mousseuses ou gélatineuses lorsqu'elles sont en solution, cornées et translucides à l'état sec. Tout le monde connaît l'albumine du blanc de l'œuf; le mucus épais et filant des bronches ou de l'estomac, la gélatine, la corne, la matière élastique et nacrée des tendons. Ce sont là des formes très diverses de ces principes.

Les substances protéiques sont généralement insapides, incolores et incristallisables à quelques rares exceptions près, telles que la matière albuminoïde qui colore le sang ou ces albuminoïdes cristallins que l'on retire de beaucoup de fruits [1]. L'état amorphe est donc leur forme habituelle, mais non constante. Graham a créé le mot *colloïdal* pour caractériser l'état physique des corps analogues à la colle de géla-

[1] On connaît un certain nombre de matières albuminoïdes cristallisées (les aleurones, les hémoglobines, les ichtydines, etc.) et des combinaisons salines telles que les sphérolites et aiguilles que forme l'albumine d'œuf avec le sulfate d'ammoniaque. (Hofmeister, *Bull. Soc. chim.*, 3e série, t. IV, p. 329; t. VI, p. 1007). Beaucoup de graines contiennent des corps protéiques cristallisés : dans celles de la pivoine officinale on trouve une albumose et une myosine cristallines; dans les graines de ricin, une albumose, une myosine et une vitelline végétales à formes géométriques. Les semences de lupin bleu fournissent une substance vitelline cristallisable (Voir *Proced. Roy Soc.*, t. XXVIII, p. 218; t. XXX, p. 387; t. XXXI, p. 62). Les noix de Para extraites par l'eau tiède, lorsqu'on évapore leur solution à basse température, donnent aussi une vitelline cristallisée (voir Grubler, *Journ. für prakt. Chem.*, CXXXI, p. 105). On a aussi extrait de la citrouille une vitelline cristallisable en traitant la pulpe par une solution de sel marin à 40° et refroidissant à 7°. Il se sépare ainsi des octaèdres et des dodécaèdres rhomboïdaux. Ritthausen a fait des observations semblables (*Zeitsch. physiol. Chem.*, t. I, p. 481). Enfin, outre l'hémoglobine du sang, on trouve chez les animaux quelques albuminoïdes cristallisés, en particulier dans les œufs.

tine (¹). D'après lui (et nous partageons absolument cette opinion), la forme colloïdale serait une sorte d'*état transitoire instable, ou dynamique, dont l'état statique est la forme cristallisée.* En fait, les matières albuminoïdes sont aptes à se transformer sous les moindres influences, action de la chaleur et du froid, des gaz, des sels neutres, des ferments, etc. Leur simple dilution dans l'eau, l'agitation ou le repos, le passage à travers certaines membranes inertes, etc., peuvent leur imprimer des changements importants tels que la solubilité ou l'insolubilité.

De nature chimique indifférente, faiblement unis dans l'économie à une grande masse d'eau, ces colloïdes fluides ont une mollesse qui les rend propres, comme l'eau elle-même, mais moins brutalement qu'elle, aux phénomènes de *diffusion*; ils sont lentement pénétrables aux réactifs, et leurs molécules servent d'intermédiaires et comme d'amortisseurs aux plus délicates actions physico-chimiques. Passant difficilement à travers les membranes, même si celles-ci sont, comme le papier à filtre, percées de pores sensibles, les matières albumineuses se conservent dans les cellules sans diffuser au dehors. Cette difficile diffusion, la lourdeur des molécules de ces corps, leur faible conductibilité pour la chaleur et l'électricité, leur indifférence chimique, concourent à ralentir les réactions qui se produisent dans nos tissus et nos humeurs. Grâce à ces propriétés, les réactions que la vie met en jeu se poursuivent sans secousses, successivement, assurant ainsi au fonctionnement des organes une production d'énergie progressive issue de ces transformations lentes, mais continues.

Graham a montré que les colloïdes minéraux ou organiques, quoique solubles souvent en grande proportion, ne sont que faiblement tenus en dissolution, et peuvent devenir insolubles (généralement par déshydratation, et comme spontanément) avec le temps ou grâce à l'intervention de certains cristalloïdes intervenant en quantités minimes. Cette observation donne l'une des raisons de la transformation possible des albuminoïdes solubles des plasmas dans ces albuminoïdes insolubles ou membraneux que l'on trouve dans tous les tissus.

Les corps protéiques dévient tous à gauche le plan de la lumière polarisée. Voici quelques exemples :

	Pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D$		Pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D$
Albumine d'œuf.	— 33° à — 39°	Caséine (dissoute en SO^4Mg)	— 80°
Sérumalbumine.	— 56°	Syntonine de myosine . .	— 72°
Sérumglobuline.	— 59°,7	Albumoses diverses . . .	— 70° à — 80°
Fibrinogène	— 43°		

(¹) Il existe des *colloïdes* organiques non albuminoïdes, comme les gommes, et des colloïdes minéraux, tels que la silice gélatineuse, l'hydrate de fer colloïdal, l'acide stannique, etc.

Composition générale des albuminoïdes. — Les cinq éléments *carbone*, *hydrogène*, *azote*, *oxygène* et *soufre* sont constants, avons-nous dit, dans ces corps, à l'exception du dernier qui paraît manquer dans deux ou trois d'entre eux. On peut y rencontrer aussi le phosphore, le fer et même (très rarement) le cuivre. Le carbone, l'hydrogène, l'azote et l'oxygène varient entre des limites assez rapprochées :

Le *carbone* varie de. .	45 à 54,5 %	L'*oxygène* varie de . .	20,8 à 28 %
L'*hydrogène* — . .	6,3 à 7,3 —	Le *soufre* — . .	0,3 à 2,3 —
L'*azote* — . .	13,3 à 25 —		

Dans les tissus et les plasmas vivants, les substances albuminoïdes sont unies à une grande masse d'eau et à une faible proportion (1/2 à 1 pour 100) de sels ou d'alcalis (soude, potasse, chaux, phosphates et chlorures alcalins et terreux), quelquefois à une petite quantité de gaz (oxygène, azote, acide carbonique) : par leurs variations ces substances minérales communiquent aux corps protéiques des propriétés de solubilité, de coagulabilité, de neutralité, d'acidité, et l'aptitude à tout un ensemble de réactions variées.

Action des réactifs. — (*a*). *Action de l'eau.* — L'eau agit sur ces matières pour les dissoudre, les hydrater, dissocier leurs combinaisons avec les alcalis ou les sels, etc. On reviendra sur ce point délicat.

L'ébullition prolongée de leurs solutions finit par rendre solubles la plupart des albuminoïdes; quelquefois, après qu'elles ont été d'abord coagulées, elle les *peptonise*, c'est-à-dire qu'elle les dédouble en les hydratant en substances protéiques nouvelles et non sans qu'intervienne un commencement d'altération de la molécule, car il se fait un peu d'hydrogène sulfuré, et souvent une faible proportion de corps amidés et même des composés ammoniacaux.

Si l'on chauffe les solutions d'albuminoïdes à 180-200°, le dédoublement s'accentue; une partie encore albuminoïde de la molécule se sépare (*hémiprotéine*), une autre se transforme en amides plus ou moins complexes, accompagnée d'acides carbopyrroliques, d'ammoniaque, d'acides oxalique, carbonique, acétique ; à mesure que l'hydratation se poursuit il y a formation plus abondante de peptones. Toutes ces transformations seront examinées en détail dans la Leçon prochaine.

(*b*). *Action des acides.* — Les acides minéraux les plus étendus tendent à dédoubler les matières protéiques en les transformant d'abord en isomères solubles ou insolubles.

Les acides chlorhydrique ou sulfurique (1/2 à 1 pour 1000 d'eau) gonflent beaucoup de substances albuminoïdes insolubles, telles que la fibrine, etc., ou n'agissent que très lentement sur elles comme il

arrive pour l'osséine, l'élastine, le tissu épidermique. D'autres, telles que les matières albuminoïdes solubles (caséine, albumine, etc.) ou les globulines insolubles, sont modifiées par les acides très affaiblis : ils transforment chacune d'elles en une substance, appelée *syntonine* ou *acidalbumine*, de même composition apparente que l'albuminoïde primitif, mais qui n'est plus apte, lorsqu'on sature l'acide ajouté, à se retransformer dans le corps d'où l'on est parti.

Les acides plus concentrés coagulent généralement les albuminoïdes solubles, sans doute grâce à un phénomène de déshydratation. Plus concentrés encore, ils s'unissent à eux et donnent des sels d'albuminoïdes peptonisés (1). A l'ébullition ils les hydratent plus profondément, et les dédoublent en donnant de la tyrosine, de la phénylamine, des leucines et leucéines, un peu de furfurol, des bases diverses (2) et même de l'urée.

Les acides minéraux moyennement étendus agissent, surtout aidés de la chaleur, en dédoublant les albuminoïdes d'une façon caractéristique. Si dans une solution de 20 gr. d'acide sulfurique dans 800 gr. d'eau on délaye 100 gr. d'albumine sèche et qu'on fasse bouillir quelques heures, l'albumine se dédoublera en deux substances principales de poids presque égal : l'une *insoluble* gélatineuse, qui se dessèche en une masse friable amorphe, c'est l'*hémiprotéine*; l'autre *soluble*, qu'on peut retirer des liqueurs après avoir enlevé l'acide sulfurique par la baryte, c'est l'*hémialbumine*, matière légèrement acide, de nature amidique, mais qui n'est plus albuminoïde (*P. Schützenberger*). Ces deux substances, et l'albumine d'où l'on est parti, répondent à la composition suivante :

	Hémiprotéine.	Hémialbumine.	Albumine primitive.
Carbone	53,33	50,0	53,2
Hydrogène	7,31	7,0	7,1
Azote	14,17	13,4	15,7
Oxygène, Soufre	25,9	27,6	1,8

A côté de l'hémialbumine et de l'hémiprotéine ainsi formées, on peut trouver des substances analogues à la sarcine $C^5H^4Az^4O$; quelquefois aussi des corps de la famille du glucose (3).

L'hémiprotéine n'est attaquée que fort lentement par les acides minéraux étendus, qui la changent partiellement en une substance soluble dans l'eau et dans l'alcool, l'*hémiprotéidine* $C^{24}H^{42}Az^6O^{12},H^2O$ accompagnée de tyrosine, leucine et homologues. Quant à l'hémialbumine

(1) Voir PAAL, *Bull. Soc. chim.*, 3e série, t. VIII, p. 1051, et XIV, p. 267.
(2) *Bull. Soc. chim.*, 3e série, t. III, p. 468, et t. VI, p. 501 et 502.
(3) *Bull. Soc. chim.*, t. XXIII, p. 171.

$C^{24}H^{40}Az^{6}O^{10}$, une ébullition prolongée avec ces acides la fait passer, aussi bien que l'hémiprotéidine, à l'état de leucine et de corps homologues ou analogues : acide aspartique $C^4H^7AzO^4$, acide glutamique $C^5H^9AzO^4$, etc. (1), c'est-à-dire sous forme de corps amidés. Cette constatation suffirait à démontrer que les principes protéiques sont bien des nitriles, le premier stade de leur hydratation directe les transformant entièrement en amides.

En faisant bouillir les matières albuminoïdes avec de l'acide sulfurique étendu d'une fois et demie seulement son poids d'eau, Erlenmeyer et Schaeffer ont obtenu comme termes définitifs de leurs dédoublements les quantités de leucine et de tyrosine suivantes :

	Leucine.	Tyrosine.
Pour 100 parties d'élastine.	35 à 40	0,25
— de fibrine	14	0,8
— de syntonine	18	1,0
— d'albumine d'œuf	10	1,0
— de corne.	10	3,6

Lorsqu'on maintient longtemps les matières albuminoïdes vers 100° avec de l'acide chlorhydrique à 20 pour 100 et un peu d'étain, on obtient trois bases : la *lysatine*, $C^6H^{13}Az^3O^2$, et la *lysatinine*, $C^6H^{11}Az^3O$, (homologues supérieurs de la créatine et de la créatinine) et l'*arginine* $C^6H^{14}Az^4O^2$. Ces bases qu'on retrouve dans beaucoup de végétaux (semences de lupin, tubercules du navet, de la rave, du topinambour, etc.) (1), mais en faible proportion, jouissent de cette remarquable propriété que, bouillies avec l'hydrate de baryte, elles se dédoublent en donnant une grande quantité d'urée. Démonstration évidente que cette dernière substance peut provenir de l'hydratation directe des matières albuminoïdes sans intervention aucune d'oxygène.

(*c*). *Action des bases.* — Les alcalis agissent sur beaucoup d'albuminoïdes solubles ou insolubles. Très étendus (1 à 2 gr. NaHO pour 1000 d'eau), ils transforment en 12 à 24 heures, et à froid, un grand nombre de matières protéiques en substances précipitables de leurs solutions alcalines par neutralisation exacte de la liqueur au moyen des acides, même les plus faibles, tels que les acides acétique ou carbonique. Ces substances nouvelles, elles-mêmes albuminoïdes, ont été nommées *syntonines d'alcalis* ou *alcalialbumines*, parce qu'à la façon des syntonines d'acides elles se précipitent lorsqu'on neutralise la liqueur.

A la dose de 2 à 3 pour 100 d'eau, les alcalis minéraux caustiques altèrent lentement, dès la température ordinaire, la molécule albuminoïde. Une partie se peptonise, une autre se modifie plus profondément;

(1) *Bull. Soc. chim.*, 3e série, t. XVI, p. 1073.

il se dégage un peu d'ammoniaque, il se fait de l'acide carbonique et peut-être oxalique, le soufre est en partie enlevé à l'état de sulfure alcalin et d'hyposulfite, et il apparaît des matières solubles dans l'alcool fort, précipitant à froid l'acétate de cuivre et jouissant de propriétés faiblement basiques. Si l'on neutralise alors cette liqueur complexe, on en précipite la *protéine* de Mülder, matière mal définie que cet ancien auteur croyait être le noyau, ou radical commun, de toutes les substances albuminoïdes, noyau qui s'unissant, d'après lui, en proportions variables au soufre, au phosphore et aux sels, formait chacun de ces principes complexes. De là ce nom de *matières protéiques* qui est resté aux corps de cette grande famille et qui seul a survécu à cette fausse théorie.

En faisant agir les alcalis fondus sur les corps protéiques, il se dégage de l'hydrogène et de l'ammoniaque; il distille des ammoniaques composées, de l'aniline, de la picoline, du pyrrol C^4H^5Az; il se fait de l'indol C^8H^7Az, du scatol, du phénol; il reste des carbonates, formiates, butyrates, valérates, oxalates alcalins, un peu de tyrosine et de leucine, avec des traces d'homologues de cette dernière. De ces acides amidés dérivent à leur tour des acides gras et des bases telles que l'amylamine.

(*d*). *Action des sels.* — La plupart des matières albuminoïdes sont unies dans nos tissus à la fois à de la (potasse, de la soude ou de la chaux et à des sels chlorures alcalins et terreux, phosphates terreux, etc.), que la dialyse est impuissante à leur enlever entièrement. Certains de ces corps protéiques, insolubles à l'état naturel, se dissolvent dans les sels neutres : ainsi la musculine de la chair musculaire, la fibrine du sang (partiellement au moins), la vitelline de l'œuf, etc., se dissolvent dans le sel marin au 10e et donnent de vraies combinaisons instables, que l'eau dissocie et précipite. A l'inverse, les albuminoïdes solubles, et leurs solutions salines étendues, peuvent précipiter en présence des sels en excès mais sans devenir insolubles pour cela : le sulfate de magnésie entraîne la caséine du lait sous forme d'une substance emplastique, l'albumine, la globuline sont précipitées par le sulfate d'ammoniaque en excès sans s'y unir ni s'altérer, etc. La dialyse sépare ensuite le sel minéral ajouté et met l'albuminoïde en liberté.

Les sels peuvent modifier plus ou moins ces mêmes matières en s'unissant à elles ou déplaçant les parties minérales qui leur sont unies (comme il arrive avec la fibrine), souvent aussi en provoquant lentement des hydratations et des peptonisations (*A. Gautier*, *Limbourg*, *Hammarsten*, *Dastre*[1]).

(1) Voir mes *Recherches sur l'action du sel marin sur la fibrine* (*Compt. rend. Acad Sciences*, 1877). — Limbourg (*Zeit. f. physiol. Chem.*, 1889, p. 450) a remarqué la transformation assez rapide de la fibrine en peptone sous l'influence d'une solution d'azotate d'ammoniaque. M. Dastre paraît avoir observé, dans cette transformation de la fibrine par les sels neutres, la production de globulines, albumoses et peptones.

Beaucoup de sels des métaux lourds précipitent les albuminoïdes, souvent même à des dilutions extrêmes : le sublimé, les sels d'argent, les acétates neutre et basiques de plomb, l'alun, le ferrocyanure de potassium surtout mélangé d'acide acétique, le chlorure de platine, etc.

(*e*). *Action des réactifs oxydants.* — L'acide azotique concentré dissout les albuminoïdes formant ainsi une liqueur orangée d'où l'eau précipite une matière jaune, l'*acide xanthoprotéique*, qui répond à la composition C = 50,0 ; H = 6,3 ; Az = 14,7 ; S = 1,3. Les alcalis dissolvent ces corps et le colorent en orange ; la plupart des sels métalliques le précipitent de ses solutions. L'eau régale en attaquant les substances protéiques donne des composés oléagineux, d'odeur irritante, dont on a séparé du *dinitrodichloréthane* $C^2H^2Cl^2(AzO^2)^2$ et du *chlorazol* $C^2H^2(AzO^2)Cl^3$, homologue supérieur de la chloropicrine $C(AzO^2)Cl^3$. Il se fait en même temps des acides oxalique et fumarique, peut-être de l'acide succinique, et un corps non volatil, à odeur d'amandes amères, qui paraît être un dérivé chloro-nitré de l'acide paroxybenzoïque.

Le chlore ou le brome donnent avec les matières protéiques des dérivés chlorés ou bromés, de l'azote, de l'acide carbonique, du bromoforme $CHBr^3$, du bromanile ou quinone perbromée $C^6Br^4O^2$, de l'acide tribromoamidobenzoïque, des acides bromacétique, oxalique, aspartique, etc., de la leucine en proportions variables et un résidu humique. Ce sont là les témoins d'un dédoublement très avancé de ces substances.

Il y a déjà longtemps que Gückelberger essayant d'oxyder les matières protéiques par un mélange de bioxyde de manganèse ou de bichromate de potasse, en présence d'acide sulfurique étendu, obtint et sépara les aldhéhydes éthylique, propylique, butylique et benzylique accompagnés des acides formique, acétique, butyrique, valérique, caproïque et benzoïque ainsi que du formonitrile CAzH, et du valéronitrile.

Lorsqu'on oxyde les albuminoïdes par le permanganate de potasse, les derniers termes de cette oxydation sont l'ammoniaque, les acides benzoïque, succinique, acétique, formique, oxalique, cyanhydrique et carbonique ; les termes intermédiaires sont des corps azotés amorphes, acides et sulfurés. Ils n'ont plus la propriété de perdre leur soufre à l'état de sulfure sous l'influence des alcalis. Maly a fait l'étude de quelques-uns de ces composés [1] : le principal est un acide qu'il appelle *acide oxyprotéine-sulfonique*, répondant à la composition centésimale C = 51,21 ; H = 6,49 ; Az = 14,59 ; S = 1,77 ; O = 25,54. La composition, comme les propriétés de ce corps, sont à peu près constantes quelle que soit la matière albuminoïde dont on est parti, à l'exception toutefois des peptones et des propeptones. Cet acide diffère des

[1] *Bull. Soc. chim.*, t. XLV, p. 368, et 3e série, t. III, p. 234.

albuminoïdes en ce qu'il ne se colore pas par l'acide nitrique, le réactif de Millon, le sucre et l'acide sulfurique ; il ne précipite ni par le tanin, ni par le nitrate d'argent, ni par le réactif de Nessler; mais il donne encore la réaction de biuret (coloration violette par KHO en présence des sels de cuivre). Il forme avec les alcalis, les carbonates alcalins, l'eau de chaux ou de baryte, des solutions limpides et des sels acides solubles. Son poids moléculaire serait de 1127.

Traité par l'eau et la baryte à 170°, cet acide fournit du pyrrol, sans phénol ni indol; de la leucine, sans tyrosine ni acide aspartique ; des acides carbonique, oxalique, acétique, de l'ammoniaque. Dans l'acide oxyprotéine-sulfonique *persiste un noyau benzénique que l'on peut mettre en évidence en l'oxydant à refus par l'acide chromique.*

Ce corps ne cédant pas de soufre aux solutions plombiques qui l'enlèvent à l'albumine, Maly admet que les groupes $(HS)'$ de l'albumine y sont passés, par oxydation, à l'état de groupes sulfonés $(SO^2 . OH)$.

L'acide oxyprotéine-sulfoné est à la limite des composés albuminoïdes sans en faire partie. Nous verrons que nos cellules et beaucoup de ferments produisent des dérivés semblables.

L'urée se forme-t-elle par oxydation directe des albuminoïdes? A. Béchamp, en 1856, annonçait que ce corps se produit lorsqu'on attaque ces substances par le permanganate de potasse. Mais Stædeler, puis Lœw et Tappeiner, ont nié le fait. Suivant Lossen, la matière prise pour de l'urée, serait la *guanidine* CH^5Az^3. L'observation si souvent contredite de A. Béchamp paraît toutefois exacte, mais elle ne démontre pas que cette urée soit un produit d'oxydation plutôt que d'hydratation dans les conditions où l'on s'est placé. Dans tous les cas, il ne se produit en urée que 2 pour mille au maximum du poids de la matière attaquée (*Ritter*).

Action des ferments. — Les ferments solubles, *non figurés*, du tube digestif (*pepsine*, *pancréatine*, etc.), et les ferments végétaux analogues (*papaïne*) hydratent les albuminoïdes et les transforment en *albumoses* et *peptones*, substances protéiques plus simples, assez facilement dialysables, sur lesquelles on reviendra longuement.

Parmi les ferments figurés, les microbes aérobies (*bacterium tenuis*, *filiformis*, *geniculatus*, *scaber*, *virgula*, *turgidus*, etc.) et quelques *mucédinées*, ne donnent que peu de gaz, et peu ou pas d'ammoniaque ou de produits odorants. Les bactéries anaérobies (*bacterium catenula*, *claviformis*, *urocephalum*, *vibrio*, etc.), dédoublent les albuminoïdes avec formation de produits infects : il se fait de l'hydrogène au début (2,5 pour 100), mêlé d'acide carbonique qui devient ensuite prédominant, des acides acétique, butyrique, lactique; la matière est fortement alcaline, il se dégage de l'ammoniaque, *une très faible quan-*

tité d'azote, une trace d'hydrogène sulfuré et de phosphures volatils. Au bout de quelques jours, alors que la masse de la matière fermentescible est à peine changée de poids, il ne se dégage plus que de l'acide carbonique presque pur et de l'ammoniaque, et il apparaît une série d'amides de poids moléculaires élevés parmi lesquels on a distingué l'acide amido-stéarique, la leucine, la tyrosine, etc., accompagnés d'acides gras unis à l'ammoniaque (acides caproïque, butyrique surtout, et palmitique); quelquefois un peu d'urée (*thyrothrix*). En même temps se forment le phénol, le scatol, l'indol, le pyrrol, les acides phénylacétique, phénylpropionique, p-oxyphénylpropionique, scatolcarbonique et scatol-acétique. Contemporainement il se produit des albumoses plus ou moins toxiques et une série de bases vénéneuses, ou *ptomaïnes*, variables suivant l'époque de la putréfaction et le ferment microbien en présence. On y reviendra plus loin.

Réactions générales des matières protéiques. — Les substances protéiques solubles précipitent toutes en solutions neutres par l'alcool très concentré qui, par un long contact avec elles, les insolubilise peu à peu, à l'exception de la caséine, de la gélatine et des peptones. L'éther, la benzine, les essences volatiles, les huiles fixes ne les dissolvent pas. L'alcool affaibli dissout les peptones et albumoses.

Les acides minéraux, en particulier l'acide nitrique et l'acide métaphosphorique (mais non l'acide orthophosphorique), précipitent les albuminoïdes solubles, sauf les peptones et la gélatine que précipite au contraire l'acide orthophosphorique. L'acide nitrique concentré rend ainsi sensible $\frac{1}{20\,000}$ d'albumine ordinaire dissous dans l'eau.

A l'exception de la caséine, de la caséo-albumine et des syntonines, les solutions d'albuminoïdes ne sont pas précipitées par l'acide acétique qui les précipite au contraire en présence des chlorures ou sulfates un peu concentrés des sels neutres alcalins ou aclalino-terreux. Les peptones et la gélatine seules ne peuvent être ainsi séparées. L'ébullition en présence de sel marin et d'acide acétique rend sensible $\frac{1}{20\,000}$ d'albumine d'œuf ou de sérine.

Les sels de cuivre, de plomb, de mercure, d'argent, de platine, l'acétate d'urane, etc., précipitent les solutions des corps protéiques. Les sels cupriques ne précipitent ni les peptones ni la gélatine. Ces précipités sont de véritables albuminates souvent solubles dans un excès d'albuminoïdes.

Le sulfate d'ammoniaque ajouté en poudre et *en excès* sépare entièrement, à l'état de flocons, toutes les matières protéiques solubles, *sauf les peptones vraies*.

Les acides phosphotungstique et phosphomolybdique, en solution dans les acides minéraux, précipitent tous les corps protéiques. Il en est de même de l'iodure double de potassium et de mercure, ou de potassium et de bismuth en présence de HCl. Ces caractères sont ceux des alcaloïdes. Une solution d'acétate ferrique, rendue alcaline par addition d'hydrate ferrique, sépare à chaud les moindres quantités d'albuminoïdes, les peptones exceptées.

Le tanin, les phénols, l'acide picrique, le chloral, l'acide taurocholique, coagulent les albuminoïdes solubles, mais imparfaitement.

Tous les corps protéiques sont entraînés de leurs solutions par l'hydrate de cuivre gélatineux. Mélangées de la moitié de leur volume d'une liqueur saturée de sel marin, puis d'un peu de tanin, leurs solutions précipitent complètement (*Girghensohn*).

Le ferrocyanure de potassium mêlé d'un peu d'acide acétique précipite toutes les matières albuminoïdes solubles, sauf les peptones et la gélatine. Ce réactif rend sensible de $\frac{1}{50\,000}$ à $\frac{1}{90\,000}$ d'albuminoïdes.

Réactions colorantes caractéristiques. — A l'état sec les albuminoïdes se colorent en violet rougeâtre par un long contact, ou l'ébullition, avec l'acide chlorhydrique concentré (*réaction de Caventou*). Il convient auparavant de dégraisser la matière sèche en la lavant avec de l'alcool éthéré. Cette coloration n'a pas lieu avec l'hémoglobine, la chondrine, la kératine et certaines mucines.

Avec l'acide sulfurique concentré, les substances protéiques passent au rouge violacé foncé par addition de quelques gouttes de sirop de sucre très concentré (*Raspail*); cette réaction est due à la formation du furfurol qui peut être mis en évidence par la coloration du papier à l'acétate de xylidine ([1]).

Humectées d'acide sulfurique concentré renfermant 1 pour 100 d'acide molybdique, elles se colorent en bleu intense (*Fröhde*) en vertu d'une réduction qui n'est pas caractéristique des seuls albuminoïdes.

L'alloxane colore en rouge les matières albuminoïdes sèches des préparations microscopiques (*Kramer*); mais la tyrosine, l'asparagine, l'acide aspartique, etc., se conduisent de même ([2]).

Une solution d'albumine additionnée de chlorure d'or au millième, chauffée et mélangée à une goutte d'acide formique, devient rose, rouge pourpre, puis bleue, et dépose des flocons bleus foncés. Cette réaction *extrêmement sensible* $\left(\frac{1}{2\,000\,000}\text{ d'albumine}\right)$ rappelle la coloration, obtenue dans les mêmes conditions, de la glycose et de l'amidon (violet),

([1]) La tyrosine, le phénol et l'α-naphtol, le thymol, la vaniline, la salicine, la coniférine, la narcotine, certaines graisses et huiles, donnent aussi la réaction de Raspail.

([2]) *Bull. Soc. chim.*, XLVIII, 457.

du glycogène (dichroïque), des gommes (pourpre), de la leucine et des tyrosines (bleue ou vineux), de la créatine, de l'urée et de l'acide urique (violet). La gélatine pure donne un brun rouge.

Les albuminoïdes se colorent en violet avec légère fluorescence verte lorsqu'on ajoute de l'acide sulfurique à leur solution dans l'acide acétique cristallisable (*Réaction d'Adamkiewicz*). La gélatine et ses dérivés ne répondent pas à cette réaction : les peptones ne la donnent qu'en solution un peu concentrée. Elle paraît due aux groupements indoliques et scatoliques qui se font aux dépens de la molécule.

Une solution d'albuminoïde mêlée d'acide diazobenzolsulfonique prend une faible coloration jaune, qui, après saturation par un alcali fixe, devient orange ou brun rouge avec mousse rouge (*réaction de Petri*). Additionné de zinc en poudre, ce liquide prend au contact de l'air une couleur rouge fuchsine.

Humectées d'une goutte de sulfate de cuivre, puis d'un peu de potasse caustique, enfin lavées, les albuminoïdes se teignent d'une couleur violette. Ce caractère est souvent employé pour les distinguer sous le microscope.

Oxydées par l'acide nitrique aqueux elles donnent, même en dissolution et par évaporation du liquide, une couleur jaunâtre qui passe à l'orangé brun par les alcalis (*réaction xanthoprotéique*).

Leurs solutions, traitées par du sulfate de cuivre *très étendu*, puis par un léger excès de potasse, passe surtout à chaud au bleu violacé, au violet, quelquefois au rouge clair (gélatine), ou au rose (peptones). (Réaction dite *du biuret* ou *de Piotrowsky*). Cette coloration n'est sensible que pour des solutions à $\frac{1}{10\,000}$ d'albumine et au-dessus.

Le nitrate mercureux préparé en traitant à 50° ou 60° le mercure par son poids d'acide nitrique concentré puis étendant la liqueur du double de son volume d'eau (*réactif de Millon*), précipite et colore à l'ébullition tous les albuminoïdes en rouge ou en rose [1]. Cette réaction due à la tyrosine n'est plus sensible au-dessous de $\frac{1}{2500}$ d'albumine.

SÉPARATION DES ALBUMINOÏDES PAR L'EMPLOI DES SELS NEUTRES

L'action précieuse des *sels neutres* permet de séparer en nature les diverses espèces d'albuminoïdes mélangées dans une même solution. Elle a été découverte par Gannal en 1858 [2] et appliquée pour la première fois méthodiquement par Denis [3] à la séparation des albumi-

(1) Ce réactif colore aussi en rouge les tyrosines et l'indol, ainsi que divers phénols; il donne du brun avec l'acide scatol-carbonique.

(2) *Gazette médicale de Paris.*

(3) *Mémoire sur le sang*, p. 39 et 184, Paris, 1859,

noïdes du sang, en 1859. Hoppe-Seyler et l'école allemande, puis Hofmeister, Heynsius, Halliburton et d'autres ont généralisé cette méthode [1].

L'action précipitante des sels dépend à la fois de la base et de l'acide : Pour un même acide, l'action décroît lorsqu'on va du lithium au sodium, potassium, ammonium et enfin au magnésium ; pour une même base, les acides peuvent être rangés comme il suit par ordre d'action décroissante : sulfates, phosphates, acétates, citrates, tartrates, bicarbonates, chlorures, nitrates, chlorates.

Au point de vue de l'action de ces sels sur les *globulines* par exemple (matières précipitables par le sulfate de magnésium saturé à 20°), on constate, particulièrement entre 30 et 40°, que les sulfates d'ammonium ou de magnésium ainsi que l'acétate de potassium, sont seuls aptes à produire une précipitation complète de ces subtances. Le sulfate d'ammonium sec doit être employé à la dose de 250 grammes par litre ; celui de magnésium à 300 grammes par litre ; l'acétate de potassium à 150 grammes par litre. Quant à l'albumine de l'œuf ou à la sérine du sang, elles ne sont *complètement* précipitées que par le sulfate d'ammonium ou l'acétate de potassium ajoutés en excès.

Le sulfate de sodium ne commence à précipiter la globuline du sérum qu'à 114 grammes pour 1 000 centimètres cubes de liqueur ; celui d'ammonium qu'à 142 grammes. A 240 ou 250 grammes par litre, le sulfate d'ammonium précipite complètement toutes les globulines [2] ; à 336 gr. il commence à agir sur les albumines-sérines qu'il précipite totalement à 472 gr. par litre. L'acétate de potassium précipite d'abord les globulines entre 175 et 352 grammes de sel par litre, puis l'albumine entre 646 et 820 grammes.

L'action insolubilisante de plusieurs sels successivement introduits peut s'ajouter, ainsi que le montre la précipitation de la sérum albumine par un mélange saturé de sulfate de magnésium et de sodium.

Les peptones vraies ne précipitent pas par les sels neutres.

Nous nous servirons plus loin de ces observations pour séparer et classer les diverses matières protéiques.

[1] Duclaux (*Annales de l'Institut Pasteur*) a fait à cette méthode diverses objections ; en particulier, il a pensé que les sels ajoutés pouvaient, suivant leur nature et leurs proportions, séparer une même substance albuminoïde en groupes qui ne devaient leur dissemblance apparente qu'à la nature des sels précipitants. Cette opinion ne tient pas devant les faits : les réactions de dédoublement, les propriétés optiques, physiques et chimiques, la composition, les actions physiologiques des substances ainsi séparables lorsqu'elles sont douées de toxicité, etc., tout concourt à démontrer la spécificité des corps ainsi séparés successivement par l'action précipitante des sels neutres.

[2] Albuminoïdes insolubles dans l'eau, mais se dissolvant dans les solutions des sels neutres alcalins étendues au 5e ou au 10e.

CINQUIÈME LEÇON

CONSTITUTION ; POIDS MOLÉCULAIRES ; CLASSIFICATION DES MATIÈRES ALBUMINOÏDES.

CONSTITUTION DES MATIÈRES ALBUMINOÏDES

Dépouillons les matières albuminoïdes de leurs annexes : par dessiccation, de leurs gaz et de l'*eau* qui les hydrate ; par les acides très dilués et la dialyse, des sels ou des bases qui leur sont faiblement unis ; il restera la partie essentielle, la vraie molécule protéique dont nous allons chercher à déterminer la constitution.

Chaque principe albuminoïde est certainement différent des autres, tantôt par la nature de ses parties minérales adjointes, tantôt et surtout par la composition ou la structure de sa partie organique ; mais étant donnée la similitude de propriétés de tous ces corps, la constitution bien connue de l'une de ces substances nous permettra d'éclairer celles des autres.

Comme l'a fait P. Schutzenberger dans son mémorable travail sur la constitution de ces substances ([1]), introduisons dans un autoclave résistant 100 parties sèches d'albumine d'œuf ordinaire purifiée, 500 parties d'eau et 300 d'hydrate de baryte. Chauffons au bain d'huile à 200°. Au bout de 50 heures l'action étant suffisante, laissons refroidir. A l'ouverture, il se dégagera un peu d'*hydrogène* (même lorsqu'on chauffe, avec de l'eau pure, dans un autoclave doré et sans dépasser 180°), et dans l'appareil on trouvera un liquide et un produit en partie insoluble, trouble, que l'on sépare par le filtre.

Le *produit insoluble* (A) ainsi recueilli est presque uniquement formé, *pour* 100 *parties* d'*albumine sèche* primitive, d'un mélange de *carbonate de baryte*, répondant à 2,74 d'acide carbonique, et d'*oxalate de baryte*, répondant à 17,49 parties d'acide oxalique.

De la *liqueur filtrée* (B) on extrait :

1° De l'*ammoniaque* libre, 4,98 pour 100 d'albumine sèche, répondant à 4,1 d'azote, soit au quart de l'azote total qui est de 16,5 pour 100.

Cette liqueur filtrée, séparée de l'ammoniaque par ébullition, est traitée par l'acide carbonique pour séparer l'excès de baryte ajouté, puis par SO^4H^2 pour enlever la partie de cette base unie aux acides formés dans la réaction. En distillant alors cette liqueur acidulée, il passe :

2° De l'*acide acétique libre* (4,80 pour 100 d'albumine), et il reste :

([1]) Voir *Dictionnaire de chimie de Wurtz*, 1er supplément : *Matières albuminoïdes*.

3° Un *résidu fixe brut* pesant 97,5, pour 100 d'albumine primitive privée de cendres. Ce résidu a pour composition élémentaire

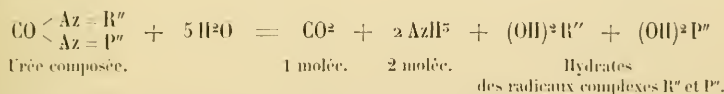
$$C = 48,5 ; \quad H = 9,1 ; \quad Az = 12,4 ; \quad O = 31,0.$$

Il contient 5,5 pour 100 d'une substance peu soluble, qui est

4° La *tyrosine*.

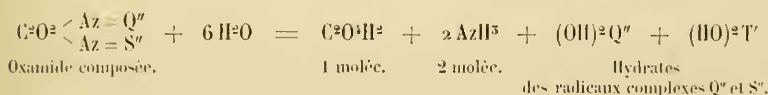
Les doses d'acide carbonique et d'acide oxalique obtenues sont, pour l'albumine d'œuf, dans le rapport de 4 molécules du premier de ces acides à 5 du second. Mais les quantités absolues de ces deux acides et leurs rapports varient avec chaque corps albuminoïde; *toutefois on constate que, dans tous les cas, pour chacune des molécules d'acides carbonique ou oxalique formées il se produit toujours 2 molécules d'ammoniaque, quelle que soit la substance albuminoïde dont on est parti* (¹).

Tels sont les faits d'observation; les choses se passent donc comme si l'albumine répondait à la constitution d'une uréide et d'une oxamide à radicaux complexes unies dans une même molécule. S'il en est ainsi, cet albuminoïde doit donner par hydratation à la fois les produits de déboublements correspondant à l'urée et à l'oxamide dans le moule desquelles elle est comme coulée, à savoir l'acide carbonique, l'acide oxalique, l'ammoniaque et un *résidu* contenant les divers radicaux complexes R″, P″, Q″, T″, à déterminer (radicaux) qui entraient dans la composition de l'albuminoïde. Le système d'équation suivant indique ce mécanisme :



$$CO <^{Az = R''}_{Az = P''} + 5H^2O = CO^2 + 2AzH^3 + (OH)^2R'' + (OH)^2P''$$

Urée composée. 1 molée. 2 molée. Hydrates des radicaux complexes R″ et P″.



$$C^2O^2 <^{Az = Q''}_{Az = S''} + 6H^2O = C^2O^4H^2 + 2AzH^3 + (OH)^2Q'' + (HO)^2T'$$

Oxamide composée. 1 molée. 2 molée. Hydrates des radicaux complexes Q″ et S″.

Remarquons que ce premier stade de destruction de l'albumine consiste bien en une hydratation; 100 grammes d'albumine sèche ainsi traités par l'hydrate de baryte à 200° donnent, en effet

(¹) Sauf pour le gluten, qui fournit plus d'ammoniaque, M. Schutzenberger a trouvé en effet :

	LAINE	CHEVEUX	OSSÉINE	CHONDRINE	GÉLATINE	ICHTHYOCOLLE	FIBROÏNE de la soie
Carbonate Ba	20,3	19,8	14,02	11,0	12,2	13,34	9,0
Oxalate Ba.	20,4	19,4	9,8	11,4	8,9	11,3	8,1
Azote ammoniacal	5,4	5,14	3,35	2,88	2,8	3,4	2,0
Az calculé correspondant à 2 molécules AzH^3 pour chaque CO^2 ou $C^2H^2O^4$.	5,3	5,1	3,15	2,87	2,79	3,22	2,2

Ammoniaque	4,98	contenant : azote 4,1
Acide carbonique	2,74	
— oxalique	7,45	
— acétique	4,92	
Tyrosine	3,5	
Résidu fixe (privé de tyrosine)	94,0	
Total	117,59	

Il s'est donc fixé, en poids, 17,59 parties sur 100 parties d'albumine initiale; or si l'on fait la somme de la totalité de l'hydrogène et de l'oxygène contenus dans l'ensemble des produits de dédoublement ci-dessus, on trouve qu'il existe de chacun de ces deux éléments *un excès* sur ce qu'en contenait l'albumine primitive, et que ces excédents de H et de O sont entre eux dans les rapports de 1 à 8 c'est-à-dire dans les rapports de l'eau. Celle-ci a donc été absorbée, et cela dans la proportion de 17,59 pour 100 parties d'albumine sèche.

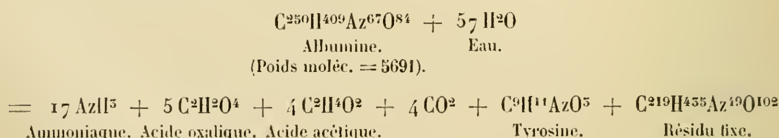
Représentons cette albumine par la formule brute $C^{250}H^{409}Az^{67}O^{84}$ qui répond à la fois aux analyses (abstraction faite momentanément du soufre), et au poids moléculaire vrai de cette substance, poids que nous démontrerons tout à l'heure être d'environ 5 700 à 5 800. La formule ci-dessus répond bien à la composition réelle de l'albumine :

	Analyse de l'albumine (*Schutzenberger*).	Calcul pour la formule $C^{250}H^{409}Az^{67}O^{84}$.
Carbone	52,80	52,72
Hydrogène	7,16	7,18
Azote	16,40	16,48
Oxygène	23,64	23,62
	100,00	100,00

On remarquera tout de suite que pour la molécule $C^{250}H^{409}Az^{67}O^{84}$ correspondant au poids moléculaire 5691, la quantité d'eau absorbée que donne l'expérience étant de 17,6 pour 100, le poids d'eau qui s'est uni à un molécule (soit 5691 d'albumine) est de 1 002 : il répond donc à 56 ou 57 molécules d'eau par molécule d'albumine.

Si nous tenons compte non seulement de la nature des produits de l'hydratation de l'albumine mais de leur poids expérimental relatif, de la composition connue du *résidu fixe*, et de cette proportion d'eau absorbée par molécule, nous arrivons à l'équation suivante qui exprime l'action hydratante de la baryte à 200° :

$$\underset{\substack{\text{Albumine.}\\ \text{(Poids moléc. = 5691).}}}{C^{250}H^{409}Az^{67}O^{84}} + \underset{\text{Eau.}}{57\,H^2O}$$



$$= \underset{\text{Ammoniaque.}}{17\,AzH^3} + \underset{\text{Acide oxalique.}}{5\,C^2H^2O^4} + \underset{\text{Acide acétique.}}{4\,C^2H^4O^2} + 4\,CO^2 + \underset{\text{Tyrosine.}}{C^9H^{11}AzO^3} + \underset{\text{Résidu fixe.}}{C^{219}H^{455}Az^{49}O^{102}}$$

Cette équation signifie que 100 parties d'albumine absorberaient en

s'hydratant 17,9 parties d'eau (l'expérience a donné 17,6 environ), et produiraient les quantités de corps suivantes :

Ammoniaque.	5,10 contenant : azote 4,2
Acide carbonique	3,08
Acide oxalique..	7,4
Acide acétique.	4,2
Tyrosine.	3,5
Résidu fixe (privé de tyrosine). . .	94,5
Total.	117,78

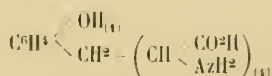
Tel est bien, en effet, comme on l'a vu plus haut (p. 58), la nature et les poids, ou à très peu près, de chacune des substances issues de l'action de la baryte hydratée sur l'albumine, constatés par l'expérience directe.

Examinons maintenant de plus près la nature de ce *résidu fixe* qui représente la masse principale des éléments de l'albumine primitive. Sa formule brute déduite de sa composition élémentaire montre d'abord que le nombre d'atomes de carbone y est presque moitié de celui des atomes d'hydrogène et que le rapport entre les atomes d'azote et ceux d'oxygène est aussi environ comme 1 est à 2 (en réalité :: 1 : 2,10; l'expérience a donné :: 1 : 2,14) de telle sorte que la formule approchée la plus simple de ce résidu, débarrassé de *tyrosine*, est de la forme $C^mH^{2m}Az^nO^{2n}$. Nous allons montrer que ce *résidu fixe* est, en effet, formé principalement de termes en $C^nH^{2n}AzO^2$ ou $C^mH^{2m}Az^2O^4$, mêlés à quelques termes bien moins abondants en $C^pH^{2p-2}Az^2O^4$ et $C^pH^{2p}Az^2O^5$, dernière circonstance qui explique à la fois le petit manque d'hydrogène et le petit excès d'oxygène trouvés expérimentalement, par rapport à la formule générale ci-dessus, $C^mH^{2m}Az^nO^{2n}$.

Dès qu'on essaye de séparer les principes qui composent ce *résidu fixe*, on remarque des différences, suivant qu'on a opéré l'hydratation de l'albumine à 100° ou à 200° :

A. — *Dans l'attaque à* 100° par l'hydrate de baryte et l'eau on trouve dans le *résidu fixe* répondant à 100 parties d'albumine sèche primitive :

1° 3,5 de *tyrosine*, substance qu'on sépare facilement, à l'état cristallisé, grâce aux dissolvants aqueux où elle est fort peu soluble. C'est un corps qui répond à la constitution de l'acide amidohydrocoumarique



2° Environ 75 pour 100 de produits moyennement solubles dans l'eau, sucrés au goût, que Schutzenberger a nommés *glucoprotéines-α*. Ces substances, qu'on sépare les unes des autres par cristallisations

fractionnées, répondent à la formule générale $C^nH^{2n}Az^2O^4$ (*n* variant de 7 à 11) :

3° A côté des corps précédents, on trouve 15 à 20 pour 100 de produits très solubles dans l'eau et l'alcool même le plus concentré, d'une saveur à la fois un peu sucrée, acidule et désagréable, auxquels l'auteur de ce beau travail a donné le nom de *dileucéines*. Elles répondent à la formule générale $C^nH^{2n-2}Az^2O^4$ (avec une valeur pour *n* de 9 et de 10) :

4° Enfin un peu de *leucinimide* $\underline{CO-(CH^2)^5-AzH}$.

B. — *Dans l'attaque à* 200° par l'hydrate de baryte, l'albumine ne donne plus ni glucoprotéines, ni dileucéines ; celles-ci se transforment en amides plus simples. Les produits définitifs de ce dédoublement, plus avancé que dans le cas qui précède, sont les suivants :

1° Environ 3,5 de tyrosine, pour 100 d'albumine, comme ci-dessus ;

2° De 30 à 35 pour 100 de *leucines* en $C^nH^{2n+1}AzO^2$, *amines acides* dont les plus abondantes sont : la leucine ordinaire ou acide amidocaproïque, l'acide amidovalérique et la butalanine, les deux premières surtout prédominantes. Elles se déposent tout d'abord par concentration et cristallisation des liqueurs.

Les solutions sirupeuses d'où se sont séparés les termes précédents étant évaporées puis reprises par l'alcool bouillant à 90° centésimaux, on obtient *une solution C* alcoolique (voir 3°) et une *partie insoluble D* (voir 4°).

3° La *solution C* alcoolique, évaporée puis traitée par l'alcool absolu, donne un peu de *leucines* du groupe (2°), et surtout des matières solubles, même à froid, dans l'alcool le plus concentré, matières de saveur sucrée, répondant à la formule générale $C^nH^{2n}Az^2O^4$ (où $n = 8$ à 10). Schützenberger les nomme *glucoprotéines*-β ou *non dédoublables*.

4° Le *résidu D insoluble* dans l'alcool à 90° (du 2°) est formé de sels de baryte dont les acides mis en liberté par l'acide sulfurique répondent aux types : $C^mH^{2m}Az^2O^5$ (ou $m = 8$ à 10) et $C^mM^{2m-2}Az^2O^5$ (ou $m = 6$ à 8) [1].

M. Schützenberger appelle acides *hydroprotéiques* les acides en $C^mH^{2m}Az^2O^5$ et acides *protéiques* les acides en $C^nH^{2m-2}Az^2O^5$.

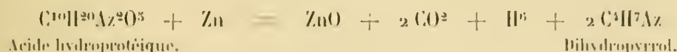
Or ces acides hydroprotéiques maintenus à 110° ou 120° se transforment en anhydrides amorphes de saveur amère et désagréable répondant à la formule générale $C^mH^{2m-2}Az^2O^4$ [2].

Tels sont les faits fondamentaux que révèle l'analyse immédiate du *résidu fixe*. Nous allons essayer maintenant de les interpréter.

[1] Ces acides amidés sont, pour quelques matières albuminoïdes, accompagnées d'une faible proportion d'autres acides, *acides glutamique et aspartique* surtout, répondant aux types $C^nH^{2n-1}AzO^5$ et $C^{2n}H^{2n-1}AzO^4$.

[2] Si l'on fait $m = 2n$ et si l'on divise tout par 2, on peut représenter ces corps par la formule générale $C^nH^{2n-1}AzO^2$ (anciennes *leucéines* de Schützenberger).

Si l'on fait $m = 10$, l'*acide hydroprotéique* correspondant sera $C^{10}H^{20}Az^2O^5$. Or, si l'on soumet ce corps à l'action de la chaleur, particulièrement en présence de la poudre de zinc, il perd de l'eau, de l'acide carbonique et de l'hydrogène et donne du dihydropyrrol :

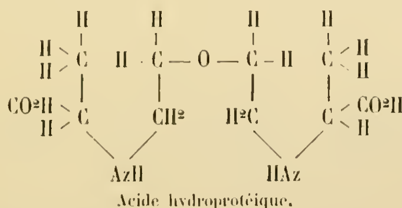


$$\underset{\text{Acide hydroprotéique.}}{C^{10}H^{20}Az^2O^5} + Zn = ZnO + 2\,CO^2 + H^6 + \underset{\text{Dihydropyrrol.}}{2\,C^4H^7Az}$$

Cette importante constatation nous amène tout de suite à reconstituer l'édifice de l'acide hydroprotéique. D'une part, en effet, nous connaissons la constitution du dihydropyrrol,

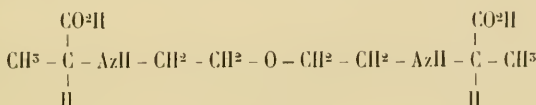


de l'autre, le dédoublement de la molécule unique d'acide hydroprotéique en deux molécules d'hydropyrrol prouve que celles-ci ne sont liées que par l'oxygène dans l'acide hydroprotéique qui leur donne naissance ; de sorte que l'on arrive, pour la constitution de cet acide, à :



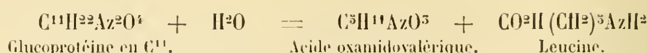
Acide hydroprotéique.

ou plus simplement, et ce qui revient au même, à :



Mais il est facile d'établir, d'autre part, que les *acides hydroprotéiques* proviennent de l'hydratation des *glucoprotéines-α* qu'on a dit se former dans le dédoublement des albuminoïdes par la baryte et l'eau à 100° (voir page 59, 2°). En effet, lorsqu'on reprend directement ces glucoprotéines-α par l'hydrate de baryte et qu'on les chauffe à 200°, on les transforme en leucines et acides en $C^nH^{2n+1}AzO^5$, sortes d'acides lactamidiques aptes à se déshydrater en donnant justement les acides

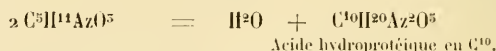
hydroprotéiques et le groupe des leucéines. On a, par exemple, pour la glucoprotéine en C^{11} :



$$C^{11}H^{22}Az^2O^4 + H^2O = C^5H^{11}AzO^3 + CO^2H(CH^2)^3AzH^2$$

Glucoprotéine en C^{11}. Acide oxamidovalérique. Leucine.

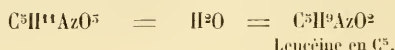
puis par déshydratation de l'acide oxamidovalérique $C^5H^{11}AzO^3$ lui-même.



$$2\,C^5H^{11}AzO^3 = H^2O + C^{10}H^{20}Az^2O^5$$

Acide hydroprotéique en C^{10}.

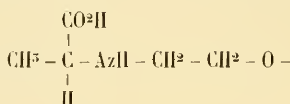
et



$$C^5H^{11}AzO^3 = H^2O = C^5H^9AzO^2$$

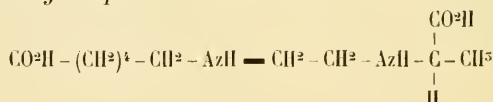
Leucéine en C^5.

Les leucéines contiennent donc l'un des deux groupes



$$CH^3 - \underset{\substack{|\\ H}}{\overset{\substack{CO^2H\\ |}}{C}} - AzH - CH^2 - CH^2 - O -$$

des acides hydroprotéiques, et les *glucoprotéines*-α dédoublables en leucines et acides lactamidiques, ont donc la constitution que je développe ici pour la *glucoprotéine* -α en C^{11} :

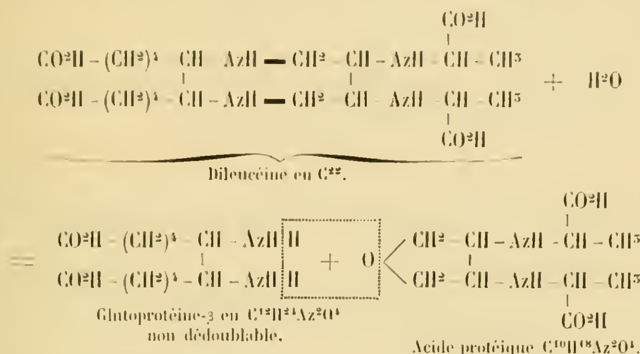


$$CO^2H - (CH^2)^4 - CH^2 - AzH \textbf{—} CH^2 - CH^2 - AzH - \underset{\substack{|\\ H}}{\overset{\substack{CO^2H\\ |}}{C}} - CH^3$$

En s'hydratant, elles se clivent au trait fort **—** entre Az et C, de sorte que l'addition de H^2O les dédouble en leucine (*partie gauche de la formule*) et acide $C^5H^{11}AzO^3$ (*partie droite*).

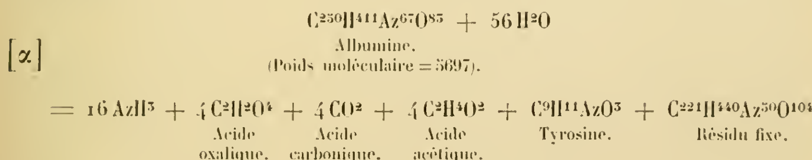
Les *dileucéines* $C^nH^{2n-2}Az^2O^4$ (p. 60), qui dans le dédoublement par la baryte et l'eau à 100° accompagnent les *glucoprotéines*-α, sont à leur tour les génératrices des *acides protéiques* et des *glucoprotéines*-β non dédoublables qui apparaissent dans l'hydratation de l'albumine à 200°. On peut s'en assurer directement en traitant ces *dileucéines* par la baryte et l'eau à cette température. Mais, d'une part, chaque *dileucéine* $C^nH^{2n-2}Az^2O^4$ se dédouble en une *glucoprotéine*-β et un *acide protéique* qui contiennent chacun la *moitié* de l'azote de la dileucéine ; d'autre part l'*acide protéique*, qui pour 5 atomes d'oxygène possède 2 atomes d'azote, ne peut être simplifié ; de sorte qu'on arrive à cette conséquence qu'il convient, pour exprimer le dédoublement des dileucéines de doubler leur formule ; dès lors, elles prennent la forme générale $C^mH^{2m-4}Az^4O^8$. Comme, d'ailleurs, entre les *glucoprotéines*-β non dédoublables et les leucéines, entre les acides protéiques et les acides hydroprotéiques, l'analogie de composition, d'origine et de dérivés se poursuit, on est

amené à donner aux dileucéines une formule qui reproduit celle des deux glucoprotéines-α unies par deux carbones. Leur dédoublement par hydratation s'opérant, comme il est dit ci-dessus, aux traits forts — entre AzH et CH^2 donnera les *glucoprotéines*-β non dédoublables et les acides protéiques. On aura, par exemple, pour la dileucéine en C^{22} :



Avec ces données, il est maintenant relativement aisé de reconstituer la molécule de l'albumine.

Remarquons d'abord que l'équation de la décomposition totale (fin de la p. 58) qui exprime les faits bruts, est fort rapprochée de l'égalité suivante :



Comme nous l'établirons, le poids moléculaire de l'albumine d'œuf est compris entre 5 600 et 6 000, et l'expérience montre que pour ce poids, il se fait 180 à 181 (ou *une molécule*) de tyrosine, substance que l'on ne saurait négliger, *car elle se produit d'une façon constante dans le dédoublement des matières albuminoïdes*, à l'exception de deux ou trois qui donnent dans leurs produits de dédoublement, en place de tyrosine, de l'acide benzoïque ou d'autres corps cycliques analogues.

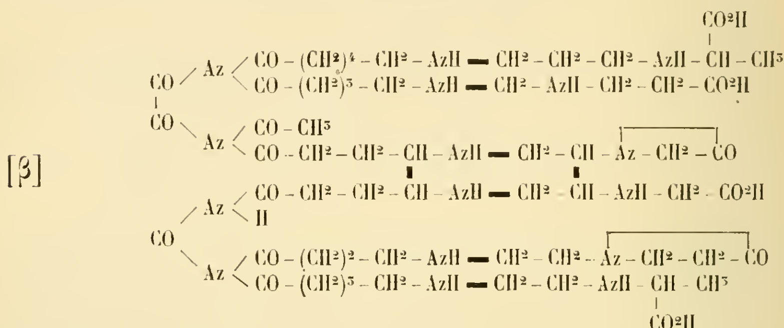
Or, si dans l'équation [α] ci-dessus on met à part la molécule de tyrosine, tout y est divisible par 4 et le *résidu fixe* lui-même est égal à 4 fois $(C^{56}H^{112}Az^{12,5}O^{26})$.

Il semble donc que par son hydratation la molécule d'albumine se partage d'abord en cinq parties dont une reste seule de son espèce, la *tyrosine*, et quatre autres sont identiques. Si nous extrayons cette tyrosine de la molécule d'albumine $C^{250}H^{411}Az^{67}O^{85}$ il restera $C^{241}H^{400}Az^{66}O^{80}$ dont le

quart $C^{60}H^{100}Az^{16}O^{20}$, ou environ, peut être construit avec les données expérimentales ci-dessus. Il suffit pour cela de rapprocher les divers membres, *glucoprotéines-α dédoublables* et *dileucéines*, que fait apparaître l'hydratation de la molécule à 100°, et de les unir aux radicaux



de l'oxamide et de l'urée que nous avons démontré (p. 56 et 57) exister dans cette molécule. C'est ce que nous faisons ici :



Cette formule développée [β] répond à $C^{60}H^{100}Az^{16}O^{20}$. Une variante dans cette structure la transforme en $C^{61}H^{98}Az^{18}O^{21}$, en ajoutant $C + Az^2 + O$ et retranchant H^2 tout en conservant la structure précédente. Il suffit dans le chaînon $-Az<^{H}_{H}$ de remplacer H par — CO-H, et de mettre 2 (=C=AzH) en place de $2CH^2$ dans l'une des chaînes voisines ([1]). Rapprochant alors le groupe ainsi obtenu des 3 groupes non modifiés $C^{60}H^{100}Az^{16}O^{20}$, on obtient la somme $C^{241}H^{398}Az^{66}O^{81}$ qui, additionnée de la molécule de tyrosine $C^9H^{11}AzO^3$, nous donne enfin $C^{250}H^{409}Az^{67}O^{84}$, formule brute dont nous sommes partis (p. 58), qui répond à la composition expérimentale de l'albumine, et qui satisfait en même temps au poids moléculaire de cette substance.

D'après ces faits, en tenant compte à la fois de la formation de la tyrosine et du poids moléculaire de l'albumine, celle-ci se conduit donc comme un corps résultant de l'union par perte d'eau de 4 molécules [β] ci-dessus à une molécule de hexahydrotyrosine ([2]), car tel est le résultat de son dédoublement par hydratation, et telle est aussi sa composition expérimentale. Si l'on représente le corps [β] moins OH

([1]) D'une telle substitution naîtraient, comme nous le verrons plus tard, les corps de la série urique et xanthique, guanine, xanthine, et ceux de la série créatinique.

([2]) On a dit (p. 56) qu'il se dégageait de l'hydrogène dans le dédoublement hydrolytique de l'albumine, et on va démontrer qu'il dégage 6H pour une molécule de tyrosine formée.

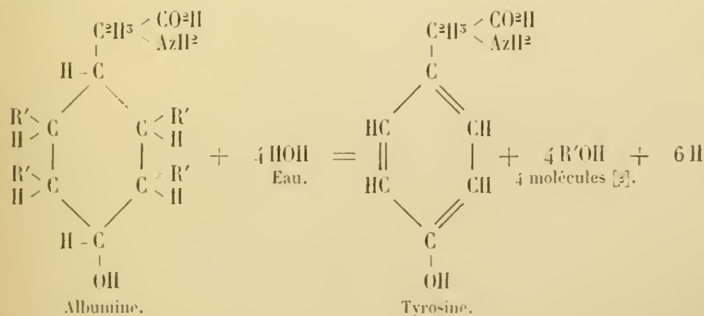
c'est-à-dire le radical de [β] par la lettre R', on voit donc que le schéma abrégé de cette albumine sera :



Cette formule schématise maintenant tous les dédoublements de l'albumine que nous venons d'exposer longuement. En effet :

1° Pour R' = [β], le poids de cette molécule est de 5 691. Or, d'après son platino-cyanure, Diakonow a calculé que le poids moléculaire de l'albumine est de 5 944 : j'ai trouvé moi-même, par saturation de cette substance au moyen de la soude, le poids de 5 800 environ.

2° Cette lourde molécule doit se dédoubler par hydratation dans ses parties constituantes les plus stables, c'est-à-dire d'une part en tyrosine (ou plutôt hexahydrotyrosine) qui forme son noyau, de l'autre dans les 4 radicaux [β] que nous indiquions ci-dessus, radicaux attachés aux 6 carbones benzéniques de la tyrosine. Cette seconde conséquence est développée dans l'équation suivante où pour simplifier nous remplaçons encore [β] moins OH (c'est-à-dire le radical de [β] (p. 63) par le symbole R' :



Albumine. Tyrosine.

Cette équation indique qu'il doit se former dans ce dédoublement une molécule de tyrosine pour le poids moléculaire 5 691 d'albumine, soit 3.5 pour 100 d'albumine (ce qui répond bien à l'expérience), et se dégager de l'hydrogène libre (0.09 environ pour 100 d'albumine). C'est ce que j'ai vérifié en hydratant l'albumine, même avec de l'eau pure à

170°, et dans les autoclaves dorés à l'intérieur : l'hydrogène qui se dégage dans ces conditions répond à la quantité théorique, soit 0,1 pour 100 d'albumine sèche (1).

3° Ce premier dédoublement opéré et les 4 molécules [β] (ou R'OH) produites, la formule de constitution (p. 64) de chacune de ces 4 parties [β] nous montre que grâce à l'hydratation facile des deux têtes oxamidique et uréique

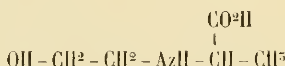


de chaque molécule [β], il doit se faire 1 molécule d'acide oxalique, 1 molécule d'acide carbonique et 5 molécules d'ammoniaque, chacun des atomes Az venant, au cours de l'hydratation, se compléter par 2 atomes H empruntés à 2 molécules d'eau HOH, tandis que les oxhydriles OH vont s'unir à chacune des branches transversales des radicaux [β]. C'est ce que l'expérience a démontré (2).

4° De cette addition d'un oxhydrile à chacune des branches radicales de [β] naissent d'abord, par détachement des 2 branches supérieures et des 2 inférieures (p. 64), les glucoprotéines-α dédoublables telles que :

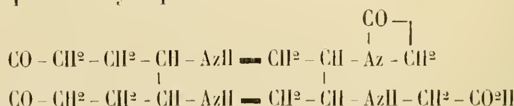


qui à leur tour, se dédoublant par hydratation au trait fort ▬ entre AzH et CH^2, donnent par la partie de gauche qui prend H, des *leucines* telles que $CO^2H\text{-}C^4H^8\text{-}CH^2\text{-}AzH^2$, tandis que la partie de droite, qui prend OH, produit des acides en $C^nH^{2n-1}AzO^5$ tels que :



en même temps dérivent de ces branches les acides hydroprotéiques $C^nH^{2n}Az^2O^5$ et les *leucéines* $C^nH^{2n-1}AzO^2$ ainsi qu'il est expliqué p. 61.

5° Le groupement cyclique



(1) L'hydrogène étant, dans cette expérience, mesuré en volume, peut être dosé très exactement. 100 grammes d'albumine donnent, en s'hydratant, très approximativement 1 litre de ce gaz. Schutzenberger avait observé ce dégagement d'hydrogène libre, mais il l'avait attribué à l'action de l'eau de baryte à 200° sur les parois métalliques de l'autoclave dont il se servait.

(2) On a trouvé expérimentalement dans l'hydratation de l'albumine par les alcalis, 4 molécules de CO^2 pour 4,5 d'acide oxalique, au lieu de 4. Cette faible différence s'explique par un mélange d'albumines dont quelques-unes sont à tête oxalique au lieu d'être à tête carbonique.

à cheval à la fois sur la partie oxalique et uréique de la molécule [β] (p. 64), lorsque par hydratation un groupement OH se rattache à chacun de ses deux CO extrêmes, et un HOH au groupe $\overline{Az\text{-}CH^2\text{-}CO}$ donne les *dileucéines* en $C^nH^{2n-4}Az^4O^8$ (dans le cas présent $C^{16}H^{28}Az^4O^8$), lesquelles par une nouvelle hydratation se coupent elles-mêmes aux traits forts pour se diviser en *glucoprotéines*-β non dédoublables et acides protéiques, comme il a été déjà dit.

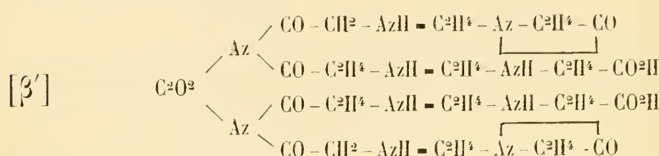
6° Pour chaque molécule [β] (voir son développement p. 64) il devra se produire une molécule d'acide acétique par hydratation de la 3e branche $-CO-CH^3$. C'est ce que l'expérience établit.

7° Le *résidu fixe* détaché des groupes uréique et oxamidique devrait avoir, et a, comme on l'a vu, la composition $C^6H^{11}AzO^5 + C^{219}H^{355}Az^{59}O^{102}$.

8° Quant au soufre que contient l'albumine à la dose de 1,7 pour 100 environ, il se sépare pendant le dédoublement de cette molécule sous forme de sulfure, hyposulfite, sulfite et même sulfate. Ce soufre remplace dans les albuminoïdes une quantité équivalente d'oxygène; trois CS jouant dans la molécule totale le rôle de trois CO. Si l'on représente par M le résidu de cette molécule, après hydratation, le groupe $HO\text{-}M\text{-}C{=}S$ devient $HO\text{-}MC{=}O$ tandis que H^2S se sépare. C'est ce qui fait que ce soufre, qui appartient aux chaînons des édifices oxalique et uréique, est enlevé avec la plus grande facilité.

Un grand nombre d'autres matières albuminoïdes que celle de l'œuf ont été étudiées par Schutzenberger. Leurs dédoublements en présence de la baryte indiquent qu'elles ont toutes une même structure générale; toutes donnent, en effet, en même temps qu'une quantité de tyrosine (ou quelquefois d'une autre substance à noyau aromatique) ne dépassant pas 3,5 pour 100, un mélange de *glucoprotéines*-α dédoublables, *dileucéines*, *leucines*, et *leucéines*. Quelquefois les acides hydroprotéiques et protéiques, ainsi que les glucoprotéines-β, ne se retrouvent pas dans les produits de dédoublements; mais d'une façon constante on y rencontre de l'acide carbonique ou oxalique, plus souvent les deux à la fois, accompagnés de la quantité d'ammoniaque correspondant à $2AzH^3$ par chaque molécule d'acide CO^2 ou $C^2H^2O^4$ ou $C^2H^4O^2$ formé; il se fait toujours simultanément des glucoprotéines dédoublables, et de la tyrosine ou des acides amidobenzoïques et analogues pouvant remplacer en tout ou en partie cette tyrosine. En un mot, ces matières protéiques ont même constitution générale et ne diffèrent que par la nature des radicaux qui servent à les construire. Pour prendre un exemple, entre bien d'autres, la gélatine ou *ichthyo-*

colle, en s'hydratant et se dédoublant par la baryte, ne donne pas ou peu d'acide carbonique et pas de *glucoprotéines*-β non dédoublables ni de tyrosine. Schutzenberger en conclut à l'absence, dans cette molécule, de la partie uréique et du noyau à 2 branches à cheval capable de constituer les *dileucéines*. Il représente donc cette albuminoïde par la formule relativement simple



Les *glucoprotéines*-α qui résultent de l'hydratation avec séparation d'oxamide et addition de OH aux quatre branches horizontales de cette molécule [β′] se dédoublent ensuite en *leucéines* et anhydrides d'où dérivent les *acides hydroprotéiques* et les *leucéines* (1).

D'autres substances plus rapprochées de l'albumine ordinaire que l'ichthyocolle, telles que la légumine ou le gluten, se dédoublent en donnant, en même temps que les corps habituels, (leucines, leucéines, tyrosine, glucoprotéines) une forte proportion d'acides glutamique $C^5H^9AzO^4$ et aspartique $C^2H^3(AzH^2)(CO^2H)^2$ qu'on ne trouve pas, ou en faible quantité, dans les produits de dédoublement de l'albumine ordinaire (2).

D'après Nencki (3), les molécules des corps protéiques analogues à l'albumine contiendraient trois groupes cycliques : la tyrosine, l'acide phénylamidopropionique et l'acide scatol-acétique. La gélatine ne contiendrait qu'un groupe aromatique, l'acide phénylamidopropionique (C^6H^5-CH^2-$CH(AzH^2)CO^2H$ (4).

La différence de ces dérivés indique donc de légères variantes dans la composition des radicaux qui entrent dans la constitution des diverses substances protéiques, mais celles-ci n'en gardent pas moins la structure générale des albuminoïdes telle que nous venons de l'exposer.

Essais de synthèse des albuminoïdes. — On vient de voir qu'il résulte des recherches de Schutzenberger qu'une matière albuminoïde peut être envisagée, dans ses grandes lignes, comme résultant

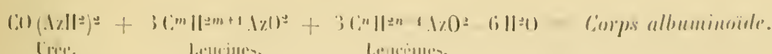
(1) Remarquons que dans cet albuminoïde il faut un noyau aromatique autour duquel viennent, comme dans le cas de l'albumine, se fixer les branches [β′]; ce noyau paraît dans l'ichthyocolle être non de la tyrosine, mais de l'acide phénylamidopropionique.

(2) Voir Fleurent, *Compt. rend.*, t. CXVII, p. 790.

(3) *Deutsch. chem. Gesell.*, t. XXVIII, p. 560.

(4) On doit observer que la difficulté qu'on éprouve à séparer les diverses espèces d'albuminoïdes peut expliquer en partie, par la variété de ces espèces mêmes, la variabilité de radicaux aromatiques qu'on en extrait.

de l'union, avec perte d'eau, de l'oxamide ou de l'urée, ou des deux à la fois, aux leucines et leucéines :



$$\underset{\text{Urée.}}{CO(AzH^2)^2} + \underset{\text{Leucines.}}{3C^mH^{2m+1}AzO^2} + \underset{\text{Leucéines.}}{3C^nH^{2n-1}AzO^2} - 6H^2O = \textit{Corps albuminoïde.}$$

Pour confirmer cette équation, Schutzenberger a réalisé d'abord la synthèse de leucéines grâce à l'action des bromures éthyléniques sur les combinaisons zinciques des acides gras amidés $C^nH^{2n+1}AzO^2$. Ceci réalisé, il a montré que le mélange de leucines et leucéines additionné de 10 pour 100 d'urée séchée à 110°, intimement mêlé de 1,5 parties d'acide phosphorique anhydre, se déshydrate vers 125° sous l'influence de ce dernier agent et donne ensuite par l'eau une solution d'où l'alcool précipite une substance qui, débarrassée par la baryte de l'excès d'acide phosphorique, présente les plus grandes analogies de propriétés avec les peptones. En effet, ses solutions aqueuses précipitent par le tanin, l'acide picrique, le sublimé, l'azotate mercurique, le réactif de Millon, l'iodure de potassium ioduré, l'iodomercurate de potassium, les acides phosphotungstique et phosphomolybdique en présence des acides, l'acétate et le sous-acétate de plomb. Elles ne précipitent pas par le cyanure jaune acétique. Additionnée de potasse caustique et de quelques gouttes de solution étendue de sulfate de cuivre, la solution de ces substances prend une belle coloration rosée (réaction des peptones). Chauffée sur une lame de platine, elle se charbonne, boursoufle et répand l'odeur de corne brûlée. Tous ces caractères sont ceux des albuminoïdes [1].

POIDS MOLÉCULAIRES DES SUBSTANCES PROTÉIQUES

Les matières albuminoïdes précipitant directement le chlorure de platine ou le platinocyanure de potassium en liqueur acide, on a essayé de déterminer leurs poids moléculaires en cherchant la quantité qui, dans ces précipités, contiendrait 198 ou un atome de platine. Ces expériences ont démontré que les matières albuminoïdes diverses sont loin d'avoir même poids moléculaire.

Avec la solution d'albumine d'œuf *faiblement acidulée d'acide acétique* Diakonow a obtenu par addition de platinocyanure un précipité contenant 3,17 de platine, résultat qui conduit au poids 5944 pour la molécule d'*albumine*.

Si l'on additionne cette albumine d'acide chlorhydrique faible, c'est-à-dire si l'on en fait la syntonine, on n'obtient plus que le poids molé-

[1] *Compt. rend.*, t. CXII, p. 198.

culaire 2 950, sensiblement égal à la moitié du précédent. Dans les mêmes conditions, ou à peu près, Schwarzenbach a trouvé les poids moléculaires 3 000 pour l'albumine acidifiée, 6 000 pour l'albumine non dédoublée, et 1 500 pour la caséine acidifiée(1).

L'albumine est un *acide bibasique* faible. Elle forme, en effet, des sels acides et des sels neutres avec la soude. Son poids moléculaire est donc celui qui permet la substitution de 2Na ou qui sature 2NaOH, soit 80 gr. de soude caustique. Or si, comme je l'ai fait, une solution d'albumine acidulée d'acide acétique jusqu'à *très faible* acidité commençante, est dialysée tant qu'il passe une trace de matière minérale, il reste une solution acidulée d'albumine pure, que nous nommerons *acide albuminique* pour abréger. L'expérience nous a démontré que pour saturer 100 gr. de cet acide albuminique calculé sec, il faut $1^{gr},328$ à $1^{gr},379$ de soude NaHO. Pour saturer 80 grammes de soude ou 2NaHO il faudra donc 6 010 à 5 800 d'albumine, chiffre qui représente le poids moléculaire cherché. Il est conforme à ceux donnés par les méthodes précédentes.

Enfin, si nous nous reportons au dédoublement de l'albumine d'œuf par hydratation, et si nous tenons compte de la formation de 3,4 pour 100 de tyrosine, nous voyons que, pour correspondre à la formation d'une molécule au moins de cette substance, la molécule d'albumine ne saurait être représentée par une formule plus simple que $C^{250}H^{409}Az^{67}O^{81}S^{3}$, dont le poids moléculaire 5 739 répond à son tour, aussi exactement que possible, aux poids moléculaires calculés par les méthodes ci-dessus.

Nous devons donc admettre, en définitive, que le poids moléculaire de l'*albumine d'œuf* est sensiblement égal à 6 000 : ce poids pouvant être évidemment très différent pour les autres albuminoïdes(2).

CLASSIFICATION DES MATIÈRES PROTÉIQUES

Il résulte des recherches déjà anciennes de Dumas et Cahours, que les albuminoïdes des plantes ont très sensiblement la même composition

(1) Si l'on prolonge le lavage de ces précipités, il y a dissociation partielle des chloroplatinates, ou cyanoplatinates, et le poids moléculaire de l'albuminoïde semble diminuer : mais ce n'est là qu'un phénomène trompeur dû à la dissociation de ces combinaisons instables.

(2) Des combinaisons des globulines cristallisées extraites de la semence de courge avec les alcalis et terres alcalines, on peut déduire le poids moléculaire 6 600 environ. Du dédoublement de l'oxyhémoglobine du sang en hématine et globuline, on déduit pour poids moléculaire de cette oxyhémoglobine le nombre 16218. Voir aussi Alexandroff, *Bull. Soc. chim.*, 3e sér. t. VI, p. 502 ; il a trouvé par la cryoscopie, 14276 pour le poids moléculaire de l'albumine d'œuf. Nous pensons qu'il y a là une erreur due sans doute, à la difficulté d'observer de très faibles abaissement de température des liqueurs albumineuses, ou à la dissociation de ces dissolutions durant le refroidissement

et les mêmes propriétés que celles des animaux, sans être toujours absolument identiques. Ces observations ont été confirmées à notre époque par divers auteurs, en particulier par Weyl ([1]) et par S. Martin. Les plantes contiennent de l'albumine, des globulines, des vitellines, des albumoses, des peptones tout comme les tissus animaux. Nous ne séparerons donc pas dans notre classification les albuminoïdes végétaux des albuminoïdes animaux.

Les matières protéiques peuvent être divisées en quatre groupes :

1° Les *matières albuminoïdes proprement dites ou matières albuminiques* comprenant l'albumine, la fibrine, la musculine, la caséine et autres corps analogues en grand nombre.

Toutes ces substances, traitées par l'eau acidulée, sont susceptibles de donner à froid des dérivés acidulés, qu'on nomme *acidalbumines* ou *syntonines*, matières de même composition que l'albuminoïde primitif. Chauffées à 180° en présence de l'eau et de la baryte, elles fournissent des glucoprotéines-β indédoublables et de la tyrosine. Toutes ont une composition très semblable : le carbone y varie de 52 à 54,2 ; l'hydrogène de 7,0 à 7,3 ; l'azote de 15 à 17 pour 100.

Ce sont des principes essentiellement digestibles et assimilables.

2° Les *matières albumoïdes*. Ce groupe comprend les matières analogues à l'osséine de l'os, à la cartilagéine, aux fibres élastiques, aux substances épidermiques et cornées, etc.

Ces matières contiennent de 48 à 55 pour 100 de carbone, de 6 à 7,4 d'hydrogène, de 16,4 à 18,5 d'azote. Elles sont donc généralement plus pauvres en carbone et plus riches en azote que les précédentes.

Sous l'influence de l'hydratation que provoquent les acides étendus ou la baryte aqueuse à chaud, ces principes ne donnent ni tyrosine, ni glucoprotéines indédoublables, mais seulement des acides benzoïque ou phénylamidopropionique.

Ce groupe se divise lui-même en deux sous-groupes : (*a*) celui des *matières collagènes* (osséine, fibres conjonctives et élastiques, etc.), qui chauffées avec l'eau se changent assez facilement en substances isomères *solubles*, plus ou moins gélatinisables, encore aptes à être rendues assimilables grâce aux sucs digestifs ; et (*b*) celui des *matières kératiniques* ou cornées (kératine, fibroïne, spongine...) qui s'hydratent très difficilement par l'eau, les acides, les bases, les ferments, ne se digèrent pas, et sont inattaquables à presque tous les réactifs. Ces derniers corps sont souvent exceptionnellement riches en soufre.

3° *Les protéïdes*, substances à poids moléculaires plus élevés que les précédentes et ayant toutes ce caractère commun qu'elles peuvent

[1] *Zeit. physiol. Chem.*, t. I, p. 72.

être facilement dédoublées, sous l'influence des acides étendus ou de bases affaiblies, en une matière albuminoïde appartenant en général au premier ou au deuxième groupe ci-dessus, et une substance de nature non protéique : nucléines, lécithines matières colorantes, hydrates de carbone, alcaloïdes divers, etc.

L'hémoglobine du sang, les nucléoalbumines, les mucines, etc. entrent dans ce troisième groupe

4° Enfin, *les dérivés protéiques de dédoublement*, par les réactifs ou les sucs digestifs, des matières albuminoïdes précédentes.

En tenant compte de cette première division en quatre groupes principaux, et des propriétés qui permettent de séparer chacun de ces groupes en sous-groupes naturels, nous diviserons les matières albuminoïdes dans les 12 familles suivantes·

Classification des principes protéiques en 12 familles

A. *Groupe albuminique.*

1[re] Famille. **Albumines.** — Matières solubles dans l'eau et coagulables par la chaleur.

(a). *Albumines :* *Albumine d'œufs* ou *ovalbumine ;* *Sérine du sang* ou *séro-albumine ;* *Myoalbumine ;* *Albumines végétales ;* *Lactalbumine.* Etc.	Leurs solutions ne sont précipitées ni par les acides organiques ou minéraux *très affaiblis*, ni par le sel marin ou le sulfate de magnésie en solutions saturées, mais bien par le sulfate d'ammoniaque en excès. Elles se coagulent par la chaleur, mais non complètement si ce n'est en liqueur légèrement aciduléc d'acide acétique qui ne les précipite pas à froid. — Elles précipitent, en liqueur acidule, par le chlorure de platine et par le platino-cyanure de potassium.
(b). *Dérivés par coagulation des matières précédentes.* — Mêmes espèces que (a), mais coagulées par la chaleur ou les acides minéraux.	Ces matières coagulées par les acides ou la chaleur sont insolubles dans l'acide chlorhydrique étendu et dans les carbonates alcalins. — Elles ne se gonflent pas par les sels alcalins. — Elles se transforment très lentement en *syntonines* et *peptones* sous l'influence des acides dilués de l'eau et de la pepsine.

2[e] Famille. **Globulines et fibrines.** — Substances insolubles dans l'eau, mais pouvant entrer en dissolution totale ou partielle dans

les chlorures alcalins, quelques-unes dans les carbonates ou phosphates solubles, rarement dans les sulfates alcalins. Les acides organiques faibles et la chaleur les précipitent de ces dissolutions et ne les redissolvent plus.

(a). *Globulines proprement dites :* *Serum-globuline ;* *Myosinogène, myoglobuline, paramyoglobuline ;* *Substances fibrinogènes ;* *Oroglobuline ;* *Globine ;* *Globuline du cristallin ;* *Lactoglobuline.* *Edestines* ou *globulines végétales :* *Mycoprotéine ;* etc.	Corps insolubles dans l'eau distillée se dissolvant dans les solutions à $\frac{1}{5}$ ou $\frac{1}{10}$ de chlorures alcalins en donnant des solutions coagulables à chaud. Elles précipitent totalement ou partiellement par les solutions concentrées de chlorure de sodium, complètement par le sulfate de magnésium et le sulfate d'ammonium en poudre. Les globulines sont assez solubles dans les alcalis affaiblis. Elles précipitent de leurs solutions salines par dialyse ou de leurs solutions alcalines par CO^2.
(b). *Fibrines :* *Fibrines du sang ;* *Globulofibrines ;* *Fibrines végétales..*	Corps se dissolvant difficilement et partiellement dans les chlorures alcalins ou les acides faibles qui les gonflent puis les dissolvent lentement. Substances très difficilement dissoutes par les alcalis à 2 pour 1000, qui les changent en *albuminoses* et par H Cl au millième qui les transforme peu à peu en syntonines. Elles décomposent l'eau oxygénée.

5e FAMILLE. **Caséines.** — Matières insolubles dans l'eau, mais maintenues en solution dans les liqueurs de l'économie grâce à une faible proportion de carbonates et phosphates alcalins. En solutions, la présure, *mais non la chaleur*, les coagule vers 30 ou 40°. Chauffées ou maintenues en présence d'alcool, les caséines ne perdent pas leur solubilité primitive. Elles précipitent par les acides organiques les plus faibles et se redissolvent dans un excès. Elles sont solubles dans les oxydes alcalins et terreux très étendus, dont CO^2 ne les précipite pas, ainsi que dans les sels de potasse ou de soude à réaction alcaline, en particulier dans les carbonates alcalins, *ce qui les distingue des syntonines*, mais elles ne se dissolvent pas *dans les sels à réaction neutre*, si ce n'est dans les fluorures alcalins, l'oxalate d'ammoniaque et celui de potasse dont les précipitent les acides acétique ou carbonique.

Caséines végétales et animales ; *Gluten-caséine ;* *Légumine ;* *Conglutine,* etc.	Ces substances sont précipitées par la neutralisation de leurs solutions, ou sous l'influence d'un excès de sels neutres, spécialement de sel marin ou de sulfate de magnésie qui les précipitent totalement. Elles sont insolubles dans l'eau et dans le sel marin à 5 et 10 pour 100.

B. *Groupe albumoïde.*

4e FAMILLE. **Collagènes.** — Substances insolubles dans l'eau froide, mais s'y dissolvant par une longue ébullition, et surtout au-dessus de 100°, en se transformant en matières collagènes de même composition ou en d'autres substances. Les sucs digestifs les digèrent lentement et les changent en peptones spéciales. Elles ne fournissent pas de tyrosine parmi les produits de leur dédoublement, mais des acides benzoïque, phénylacétique ou phénylpropionique. Elles ne colorent pas le réactif de Millon et ne donnent généralement pas la réaction xanthoprotéique.

(a) *Osséine;* *Chondromucoïde*(1); *Élastine;* *Hyaline.*	Corps insolubles dans l'eau froide ou chaude, s'hydratant et devenant peu à peu solubles dans l'eau à 100 degrés ou au-dessous.
(b) *Gélatine;* *Acide chondroïtique-sulfoné;*	Substances insolubles ou peu solubles dans l'eau froide. Elles dérivent des précédentes par l'action de l'eau bouillante. Elles ne coagulent pas à chaud. Le chlorure de sodium et le sulfate de magnésium dissous à saturation les précipitent.
Gliadine; *Mucédine.*	Gélatines d'origine végétale.

5e FAMILLE. **Matières kératiniques.** — Substances insolubles, inattaquables par les sucs digestifs, par les acides étendus et par les carbonates alcalins; ne se dissolvant pas dans l'eau même par une longue ébullition, ni dans l'acide acétique.

(a) *Conjonctine;* *Kératines de l'épiderme, de la corne*, etc.; *Matière colloïde;* *Fibroïne, séricine de la soie*, etc.	Substances insolubles, indigestibles et généralement imputrescibles.
b. *Spongines.*	Comprenant : la spongine, la conchioline, la cornéine, la spyrographine, le byssus etc., substances que l'eau bouillante ne dissout qu'en les altérant profondément.

(1) Cette substance, on le verra, serait mieux placée dans le groupe des protéides.

C. *Groupe des protéides.*

Substances dédoublables en matières albuminoïdes et dérivés divers. Ce groupe comprend :

6ᵉ Famille : **Vitellines**.

Vitellines de l'œuf; *Ichtyne, ichtydine, émydine;* *Vitellines végétales ou conglutines.*	Elles se dédoublent par hydratation en une matière albuminoïde et une lécithine.

7ᵉ Famille : **Protéides ferrugineux, cupriques, iodés, etc.**

Hémoglobine; *Oxyhémoglobine;* *Methemoglobine;* *Hemocyanine;* *Hematogène;* *Thyroïodines et analogues.*	Dédoublables en une globuline, quelquefois une albumine, et une matière ferrugineuse, cuprique, iodée.

8ᵉ Famille : **Nucléoalbumines**

Dédoublables par les alcalis, ou la digestion en nucléines et matières albuminoïdes.

Nucléoalbumines. *Myostroïne.*	Insolubles dans l'eau et dans les solutions salines neutres; solubles dans les solutions alcalines diluées. Ces dernières solutions sont incoagulables à chaud.

9ᵉ Famille : **Mucines** et **mucinoïdes**.

Mucines; *Corps mucinoïdes;* *Pseudomucine* ou *métalbumine;* *Substances amyloïdes.*	Protéides insolubles dans l'eau; solubles dans les solutions alcalines très étendues. Dédoublables en une substance protéique et en gommes ou hydrates de carbone. Leurs solutions neutres sont incoagulables par la chaleur. Le chlorure ou le sulfate de sodium dissous à saturation précipitent les mucines.

D. *Dérivés albuminoïdes de transformation des corps protéiques naturels.*

Ce groupe comprend les principaux termes, *restés protéiques*, pro-

venant des transformations que les substances précédentes subissent sous l'influence de l'eau aidée des alcalis ou des acides faibles, ou sous celle des ferments digestifs. Ils correspondent chacun à chacune des espèces ci-dessus et en proviennent par dédoublement et hydratation.

Ces substances, sont insolubles dans l'eau pure, solubles dans les acides et les alcalis affaiblis. Leurs solutions précipitent par les sels neutres en excès (NaCl, SO^4Mg, SO^4Am^2) comme le font les globulines, mais elles ne sont pas coagulées par la chaleur. Nous diviserons ces dérivés en trois familles :

10e Famille : **Alcalialbumines.**

Alcalialbumines.	Albuminoïdes insolubles provenant de l'action des alcalis sur les albuminoïdes naturels. Les alcali-albumines sont solubles dans les alcalis affaiblis d'où les précipitent les acides étendus (même CO^2), sans les redissoudre, à moins qu'ils ne soient en grand excès. Elles sont insolubles dans les sels à réaction neutre. Elles se dissolvent dans les carbonates alcalins et souvent dans les phosphates.

11e Famille : **Syntonides** ou **acidalbumines.**

Syntonides ou *acidalbumines.*	Elles résultent de l'action des acides minéraux *très affaiblis* sur les substances albuminoïdes. Elles sont insolubles dans l'eau, dans les solutions de sels neutres, de sel marin en particulier, et dans les carbonates et phosphates alcalins. Elles sont fort solubles dans les acides minéraux très dilués et dans les alcalis très affaiblis d'où les précipitent les acides. Elles ne chassent pas l'acide carbonique des carbonates terreux. Elles précipitent par le SO^4Mg dissous a saturation.

12e Famille : **Albumoses** et **peptones.**

Propeptones, protéoses ou *albumoses ;* *Peptones.*	Ces corps résultent de l'action des ferments digestifs sur les albuminoïdes des familles précédentes. Elles se produisent aussi par l'action prolongée des alcalis affaiblis et froids sur ces mêmes albuminoïdes, ou en faisant agir l'eau surchauffée. Elles ne coagulent ni par la chaleur, ni par l'alcool, qui les précipite s'il est concentré mais sans les rendre insolubles. Elles se dissolvent

Propeptones, etc. (suite). — dans l'eau et dans l'alcool affaibli ainsi que dans les solutions de sel marin.
Les *propeptones* ou *albumoses* précipitent par l'acide nitrique à froid (précipité soluble dans un excès d'eau), par le ferrocyanure de potassium acétique et par un excès de sulfate d'ammoniaque. Les *peptones* ne précipitent pas par ces réactifs, ni par le sulfate de magnésie en excès, ni par le sulfate d'ammoniaque, ni par le sel marin en présence des acides.

Nous allons faire l'étude méthodique de chacune de ces onze familles.

SIXIÈME LEÇON

ALBUMINES D'ŒUF. — SÉRINES. — ALBUMINES VÉGÉTALES.

1re FAMILLE : ALBUMINES ANIMALES ET VÉGÉTALES

Le blanc de l'œuf d'oiseau, le sérum extrait du sang, de la lymphe, du chyle des vertébrés, le lait, les sucs végétaux, contiennent des matières albuminoïdes solubles, coagulables par la chaleur, et dont les solutions ne précipitent à froid ni par les acides chlorhydrique ou sulfurique très étendus, ni par les carbonates alcalins, le sel marin ou le sulfate de magnésie en solutions saturées et neutres, ni par une dialyse prolongée. Ces principes forment la *première famille* des corps albuminoïdes, les *substances albuminiques* (p. 71).

Ces substances diffèrent entre elles par quelques caractères tels que le pouvoir rotatoire, l'action de certains sels et acides, la température de coagulation. Les albumines d'œufs varient légèrement suivant l'animal : on a remarqué que certains oiseaux de proie et passereaux, ceux en particulier qui naissent aveugles, donnent des œufs dont le blanc se coagule en une masse molle, vitreuse et transparente. Il est aussi démontré que dans une même espèce, le blanc de l'œuf, même après qu'on en a séparé un peu de globuline, n'est pas homogène ; la coagulation présente, pour l'ovalbumine de poule, un premier maximum vers 63°, un second vers 73° ; et chacune des albumines qui se coa-

gulent ainsi possède un pouvoir rotatoire différent. Divers sels ajoutés en poudre permettent aussi la séparation de ces diverses ovalbumines (*Corin* et *Berard*). Il en est de même des *sérines* ou albumines du plasma sanguin, etc. Mais ces variétés délicates d'ovalbumines ou de sérines sont peu connues et difficiles à séparer.

ALBUMINE D'ŒUF OU OVALBUMINE

Préparation. — On obtient l'*ovalbumine* pure par divers procédés; celui que nous allons décrire permet de préparer aussi la *sérine*.

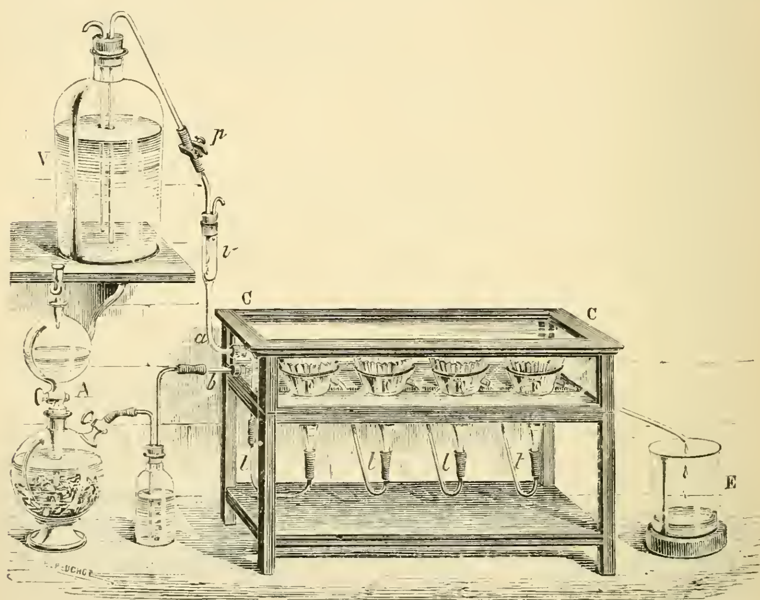


Fig. 13. — Batterie à dialyse continue de l'auteur.

Dialyse. — On jette les blancs d'œuf battus dans un linge de toile forte et lavée, que l'on noue, et l'on fait passer sous pression la masse glaireuse à travers le tissu dans le but d'en détruire les membranes; on étend alors le blanc d'œuf ainsi filtré de deux volumes d'eau, on acidule *très faiblement* d'acide acétique affaibli tant que la liqueur ne fait virer qu'au violacé la teinture de tournesol sensible; on filtre et distribue la liqueur sur des dialyseurs. Ceux que j'ai imaginés (fig. 13) et auxquels j'ai donné le nom de *dialyseurs continus* consistent en une batterie de 4 entonnoirs assez allongés FFFF tubulés latéralement, supportés par un banc spécial et communiquant entre eux de bas en haut, comme le montre la figure, par les becs inférieurs *t*. Dans ces

entonnoirs on place des filtres de papier parchemin, à plis nombreux et dont les bords dépassent celui de chaque entonnoir. C'est dans ces filtres que l'on verse la liqueur à dialyser. Par la fontaine V on fait couler goutte à goutte de l'eau distillée. Elle passe, extérieurement aux filtres de papier, d'entonnoir en entonnoir, et se recueille en E, emportant ainsi d'une manière continue les produits dialysables qu'on peut recueillir. L'albumine placée à l'intérieur des entonnoirs F est donc mise en contact médiat *par une très large surface de plis avec de l'eau pure sans cesse renouvelée* et la dialyse devient ainsi très rapide. On peut, quand il convient, recouvrir les entonnoirs dialyseurs d'une boîte ou couvercle en bois et verre CC et dialyser dans un courant de gaz hydrogène ou d'acide carbonique produits en A. Pour éviter toute altération des liqueurs, il faut ajouter au début quelques gouttes de sulfure de carbone, ou un peu de thymol, et opérer par un temps frais. Si l'on dialyse de l'albumine d'œuf salée ou acidulée très faiblement par HCl, au bout de 4 à 6 jours les liqueurs extérieures ne donnent plus de louche par le nitrate d'argent. Il reste dans les dialyseurs un liquide troublé par un peu de globuline. Après filtration on obtient une solution qui possède toutes les propriétés de l'albumine primitive, mais qui est légèrement acide et presque exempte non seulement des matières cristallisables qui accompagnent l'albumine dans l'œuf (glycose, urée, sel marin, phosphates, chlorures, etc.) mais même de cette partie des matières minérales qui est faiblement combinée à l'albumine dans le blanc d'œuf ou dans le sérum. L'albumine dialysée n'est cependant pas absolument exempte de cendres. Elle laisse à la calcination de 0,3 à 0,5 pour 100 d'un résidu formé d'un peu de phosphates alcalino-terreux, de chlorures de sodium et de calcium, de sulfate calcique et de 0,05 à 0,8 de fer pour 100 de cendres.

Cette méthode de purification a l'avantage de s'appliquer à la *sérine* du sérum sanguin. Il faut seulement, pour l'obtenir pure, précipiter au préalable les globulines de ce sérum par le sulfate de magnésie en poudre et en léger excès, filtrer et soumettre la liqueur à la dialyse.

Procédé de Wurtz-Gautier. — Pour obtenir l'ovalbumine pure, A. Wurtz précipite la solution de blanc d'œuf par le sous-acétate de plomb sans excès. Le précipité, lavé soigneusement et délayé dans de l'eau, est traité par l'*acide carbonique* qui décompose l'albuminate plombique *sans toucher aux sulfates, chlorures, phosphates de plomb*, etc... On filtre alors la liqueur, et l'on y fait passer quelques bulles d'hydrogène sulfuré pour enlever un peu d'albuminate de plomb soluble. Mais le sulfure plombique restant en partie en solution, Wurtz, pour s'en débarrasser, portait un instant la liqueur à 62° ou 63°, et refroidissait dès que la coagulation commençait, dans le but

d'entraîner le sulfure de plomb resté en dissolution. Mais c'est là le point très délicat de cette méthode : en chauffant la liqueur albumineuse, on coagule généralement une très forte proportion, souvent la totalité de l'albumine. J'ai trouvé que l'on parvient à enlever le sulfure de plomb resté soluble en faisant digérer quelques minutes cette solution à 40 ou 45° avec un peu de noir animal lavé. Lorsque la liqueur s'est décolorée, on filtre et l'on obtient une albumine soluble à peu près exempte de cendres (0,35 pour 100).

Ce procédé ne s'applique pas à la préparation de la sérine dont le sel plombique n'est pas décomposé par le gaz carbonique.

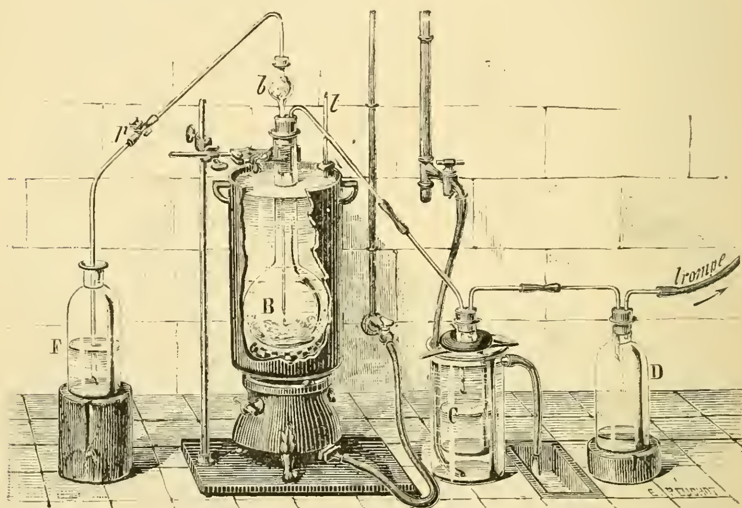


Fig. 14. — Appareil de l'auteur pour distiller dans le vide les liquides mousseux.

B, ballon où l'on fait le vide par la trompe. Il est placé au bain-marie. — *b*, brise-mousse. — C, flacon condenseur. — F, liquide à distiller dont on règle l'ascension par la pince *p*.

Pour obtenir l'ovalbumine sèche, il suffit d'évaporer dans le vide à 40° les solutions préparées comme il vient d'être dit. On évite la mousse qui est fort gênante, en faisant couler ces solutions goutte à goutte dans un grand ballon B (fig. 14) où l'on fait le vide et qui plonge dans un bain d'eau à 45°. Chaque goutte se transforme en mousse dans l'ampoule *b* et arrive presque sèche dans le ballon distillatoire.

Préparation par les sels neutres. — On peut aussi préparer l'albumine d'œuf au moyen des sels neutres : on bat le blanc d'œuf, on filtre le liquide séparé ; on additionne la liqueur de deux volumes d'une solution saturée à froid de sulfate d'ammoniaque pour précipiter les globulines, on filtre de nouveau et on sature alors complètement la solution par ce même sel en poudre. L'albumine se précipite ; on la recueille, on

la lave à l'eau saturée de sulfate, on ajoute de l'eau pure pour redissoudre le précipité et l'on dialyse énergiquement [1].

L'albumine purifiée possède la composition suivante :

	OVALBUMINE PURE (Wurtz)	SÉROALBUMINE (Hammarsten)	OVALBUMINE COAGULÉE (Dumas et Cahours)	OVALBUMINE COAGULÉE (Schutzenberger)	ALBUMINE CRISTALLISÉE (Hofmeister)
C	52,9	53,06	53,4	52,7	53,28
H	7,2	6,85	7,2	7,1	7,26
Az	15,6	16,04	15,8	16,5	15,00
S	»	1,80	1,3	1,8	1,05
O	»	22,26	»	»	»

Il semble, d'après l'analyse de l'albumine soluble, que celle-ci contient un peu plus d'hydrogène et un peu moins de carbone que celle qui est coagulée, ce qui s'expliquerait par une déshydratation au moment de la coagulation.

Propriétés. — L'albumine ou la sérine préparées par la dialyse ou par la méthode de Wurtz peuvent être séchées à 35 ou 40° dans le vide. Elles constituent alors des matières blanc jaunâtre, amorphes [2], translucides, friables, dénuées d'odeur et presque de saveur, fortement électriques lorqu'on les pulvérise. Leur densité à l'état sec est de 1,262. Elles se dissolvent dans l'eau comme le ferait de la gomme; ces solutions incolores, légèrement acides aux réactifs très sensibles [3], donnent par l'agitation une mousse persistante.

Elles dévient à gauche le plan de la lumière polarisée. On a pour la raie D les *pouvoirs rotatoires moléculaires* [4] suivants :

[1] Il a été publié d'autres procédés pour purifier l'albumine. Le procédé de Harnack qui la précipite par le sulfate de cuivre, lave ce précipité, redissout l'albuminate cuprique *dans la soude* et précipite par l'acide acétique, ne peut donner que des *alcalis-albumines* ou des *albumoses* dues à l'action de l'alcali (*Bull. de la Soc. chim.*, 3e série, t. IV, p. 92 et 330).

Corin et Bérard (*Arch. de biol.*, t. IX, p. 1) sont parvenus à séparer par addition de sels divers et coagulation fractionnée, plusieurs sortes d'albumines d'œuf.

[2] L'albumine est une substance amorphe; mais F. Hofmeister a montré que l'albumine d'œuf filtrée, additionnée de son volume de solution saturée de sulfate d'ammoniaque pour précipiter les globulines, et filtrée de nouveau, donne une liqueur qui, par évaporation dans le vide, précipite des agrégats sphériques lesquels, redissous dans une solution à moitié saturée de sulfate ammonique, finissent, par évaporation spontanée, par donner des dépôts d'aiguilles et de lamelles formées d'albumine cristallisée. Privée de son sulfate d'ammoniaque par dialyse, ce corps ne cristallise plus (*Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XIV, p. 165 et 173, et *Bull. Soc. chim.*, t. IV, p. 329, et t. VIII, p. 863.

[3] La solution d'albumine d'œuf frais est elle-même très légèrement acide.

[4] On nomme *pouvoir rotatoire moléculaire* la rotation observée, pour une épaisseur égale à 1 mètre, d'une substance dont on dilue 1 kilo par décimètre cube vide, ou en partie plein d'un dissolvant inactif, de façon que la densité de cette substance égale 1.

		ALBUMINE D'ŒUF.	SÉRINE.
D'après A. Gautier.	$[\alpha]_D =$	— 37,5	»
— Haas	»	— 38,01	»
— Hoppe-Seyler.	»	— 35,5	— 56,1

Les solutions aqueuses d'albumine d'œuf, si elles ne sont pas trop étendues, se coagulent lorsqu'on les chauffe, et passent partiellement ainsi à la modification insoluble. Mais pour assurer la coagulation complète, il faut, une trace d'acide acétique. Les acides minéraux coagulent également ces solutions, à l'exception des acides phosphorique et pyrophosphorique. Les acides organiques ne les précipitent généralement pas. Cette coagulation de l'albumine ordinaire est accompagnée de la mise en liberté d'une certaine proportion de sels minéraux que l'on retrouve dans la liqueur. Nous reviendrons sur ces divers points.

L'albumine d'œuf ne modifie que fort peu l'ascension de l'eau dans les tubes capillaires, tandis que la caséine, et surtout les peptones, exercent sur ce phénomène une action bien marquée.

L'albumine est peu diffusible. D'après Graham, elle l'est 1 000 fois moins que le sel marin et 2,5 fois moins que la gomme. Une solution à 4 pour 100, placée sous une hauteur de 10^{mm} sur du papier parchemin de $0^{mm},09$ d'épaisseur, ne laisse passer que 2,6 pour 100 de l'albumine dissoute après une dialyse de 11 jours et par une température de 13° (*Graham*). J'ai trouvé, pour ma part, que 400 centimètres cubes d'une solution d'albumine à 2 pour 100 maintenus sans pression, à 13°, sur du papier parchemin ordinaire présentant une surface dialysante de 1 920 centimètres carrés, et soumis à la dialyse continue, avaient en 4 jours cédé à 10 litres d'eau qui s'étaient écoulés goutte à goutte, en renouvelant sans cesse le liquide extérieur des dialyseurs, moins de $0^{gr},050$ d'albumine, ou moins de 6 pour 100 du poids total de l'albumine placée à l'intérieur des dialyseurs. La nature de la cloison et, pour les membranes organisées, le *sens* suivant lequel elle se présente au corps dialysant, influent sur la vitesse du passage.

Conditions physiques qui modifient les albumines. — La solution de l'albumine d'œuf ou de la sérine dans de l'eau distillée suffit pour les transformer en partie et en séparer, partiellement ou en totalité, les bases auxquelles ces corps sont unis. D'après mes expériences, ces solutions étendues d'eau et dialysées deviennent *acides* lors même que le blanc d'œuf a été au préalable neutralisé et même *très légèrement* alcalisé. Si l'on sature de nouveau la liqueur albumineuse devenue acide par dialyse, puis qu'on la soumette encore au dialyseur, elle redevient acide. Ces expériences montrent : 1° que l'albumine naturelle de l'œuf ou du plasma est une véritable combinaison saline, et l'albumine libre un acide faible; 2° que cette combinaison

se dissocie partiellement grâce à la dilution et à la dialyse qui en séparent la soude et la chaux que l'on retrouve dans la liqueur dialysée. La dilution et la nature des membranes interviennent donc dans les modifications intimes que subissent dans les cellules les substances protéiques.

L'albumine dialysée rougit le tournesol, coagule le lait, précipite l'émulsine, ce que ne fait pas l'albumine ordinaire.

D'après mes observations 100 parties calculées sèches d'albumine d'œuf ainsi dialysée, *sans addition d'acide d'aucune sorte*, ont saturé, $0^{gr},573$ de soude NaOH, c'est-à-dire pour le poids moléculaire d'albumine, soit 6000 environ, 34,5 de soude ou un peu moins d'une molécule NaOH. Ces 100 parties laissaient en outre, après dialyse, $0^{gr},296$ à $0^{gr}45$ de cendres presque entièrement insolubles formées de carbonate, sulfate et phosphate de chaux avec un peu de magnésie. Si l'on admet que les acides auxquels la chaux est combinée dans ces cendres sont en grande partie dus à la combustion du carbone et du soufre de l'albumine, on en conclura que la chaux CaO (peut-être son phosphate) saturait, avec la soude, dans l'albumine d'œuf naturelle, l'*acide albumique*. Dans cette théorie, pour le poids moléculaire 6000 d'albumine dialysée, on devrait trouver un résidu de 28 grammes de chaux, soit 0,466 pour 100; c'est à peu près ce que m'a donné l'expérience.

L'ovalbumine à l'état naturel se conduit donc comme une combinaison instable de soude et de chaux (ou de phosphate de chaux PO^4CaH). C'est un vrai sel à acide bibasique, auquel l'eau et la dialyse peuvent enlever la soude. Il en résulte un albuminate acide de chaux décomposable à son tour par les acides minéraux les plus affaiblis qui en séparent cette base en mettant l'acide albuminique en liberté (*A. Gautier*).

L'action dissociante de la dilution se fait sentir encore autrement. Lorsqu'on étend de 10 à 12 volumes d'eau l'albumine d'œuf filtrée, elle devient à peu près incoagulable par la chaleur. Je me suis assuré que la dilution du blanc d'œuf par 12 volumes d'eau tiède ne produit pas de peptones même en faible proportion.

Le passage de l'albumine à travers les corps poreux la modifie sensiblement. De l'albumine d'œuf étendue de 3 volumes d'eau et filtrée au moyen du vide à travers de la terre de pipe stérilisée, après avoir perdu une certaine quantité de gaz, a donné une solution albumineuse parfaitement limpide présentant les caractères suivants : liquide clair, mousseux, d'une légère alcalinité, *incoagulable par la chaleur* même après qu'on y a fait passer un courant CO^2, ne coagulant à froid ni par l'acide acétique, ni par l'acide nitrique, mais coagulant par ce dernier acide à chaud. Si après avoir porté la solution de cette albumine à 100° on y fait passer un courant d'acide carbonique, il se fait un précipité floconneux qui se redissout partiellement dans un excès

d'acide carbonique ou dans un courant d'oxygène. La solution chauffée coagule par l'acide acétique.

Ces transformations de l'albumine sous l'influence de la dilution, de la filtration, du vide, de la chaleur, montrent sa remarquable instabilité. Ces actions physiques et mécaniques jouent certainement un rôle important dans les transformations que l'albumine subit au sein de l'économie où elle est sans cesse soumise à des influences de cet ordre.

Action de la chaleur. — L'albumine d'œuf desséchée peut être portée à 100° sans perdre sa solubilité dans l'eau. Au contraire les solutions d'albumine se coagulent quand on les chauffe. Pour l'albumine dialysée cette coagulation débute vers 50°, augmente notablement de 57° à 63°, devient presque nulle de 63° à 71°, et se produit pour les 4 cinquièmes de l'albumine dissoute, entre 72° et 75°. De 75° à 80° presque rien ne se précipite plus [1] (*A. Gautier*).

Les températures de coagulation varient avec la dilution, les sels, les alcalis, les acides en présence. Les carbonates alcalins de potasse ou de soude élèvent le point de coagulation ; les chlorures, sulfates, phosphates, mais principalement les sels de chaux et de baryte la favorisent. Les alcalis la retardent ou l'empêchent. Les acides organiques la complètent. L'addition de sel marin et surtout de chlorures alcalino-terreux à de l'albumine d'œuf, qui très étendue ne coagulait pas, la rend aussitôt coagulable.

La coagulation s'accompagne de la mise en liberté d'une certaine quantité de soude [2]. J'ai trouvé que l'alcalinité de la liqueur due à la coagulation de 100 parties d'albumine calculée sèche saturait $0^{gr},197$ d'acide sulfurique, ou répondait à $0^{gr},1608$ de $NaOH$; mais en réalité la quantité de soude mise en liberté est bien plus grande, la soude passant à l'état de carbonate et faisant alors double décomposition avec les sels de chaux ambiants. Cette perte de la soude primitivement unie à l'albumine est favorisée par la dilution, mais surtout par la présence des acides faibles, de l'acide carbonique en particulier, et des sels de chaux qui se doubledécomposent avec l'albuminate de soude.

En même temps la chaleur modifie la molécule ; elle semble se souder à une molécule semblable, grâce à la perte d'une ou plusieurs molécules d'eau, comme il arrive si souvent dans la formation des anhydrides (*A. Gautier*; *E. Grimaux*).

L'albumine d'œuf diluée dans 10 volumes d'eau devient seulement

[1] Voir aussi le travail de Corin et Bérard sur les diverses albumines d'œuf, en *Arch. de biol.*, t. IX, p. 1.

[2] C'est de la soude et non de la chaux qui est mise en liberté, car la liqueur devient *alcaline*, et comme elle est riche en acide carbonique, la chaux mise en liberté donnerait du bicarbonate neutre.

trouble lorsqu'on chauffe sa solution à 100°; mais, après refroidissement, la liqueur possède la propriété de coaguler par l'acide carbonique ou acétique. Ce précipité se redissout dans un excès d'acide, mais non dans le sel marin. L'addition de phosphate de soude à la liqueur empêche la précipitation par l'acide carbonique, mais non par l'acide acétique. Si l'on continuait à chauffer l'albumine diluée, il se ferait de la *peptone*.

L'*acide albuminique* obtenu par dialyse prolongée et à peu près exempt de sels ($0^{gr},339$ de cendre pour 100), se coagule lentement et difficilement, mais se coagule encore à 100°; si l'on sature presque la liqueur par un alcali, la coagulation se fait par concentration au bain-marie. Le coagulum est alors transparent comme du cristal.

L'albumine ordinaire coagulée est blanche, opaque, rénitente. Elle est insoluble dans l'eau bouillante. Mais, par une ébullition prolongée, elle se dissout partiellement en perdant une partie de son soufre. Les flocons d'albumine coagulée sont insolubles à froid dans l'acide chlorhydrique au millième et dans les autres acides affaiblis. A chaud, ils s'y dissolvent très lentement en passant à l'état d'acidalbumine ou syntonine. Ils se gonflent peu à peu puis se dissolvent dans l'acide acétique. L'albumine cuite est solubiliée difficilement par les solutions faibles de potasse ou d'ammoniaque; elle est insoluble dans leurs carbonates. L'acide chlorhydrique fort la dissout en la décomposant. Il en est de même des alcalis un peu concentrés.

Action de l'alcool, de l'éther, de divers sels, etc. — L'alcool donne, avec les solutions d'albumine d'œuf, un coagulum qui peut se redissoudre en grande partie dans l'eau si l'alcool n'était pas trop concentré ou s'il ne reste pas trop longtemps au contact du précipité. Il se gonfle seulement dans l'acide acétique et dans l'acide chlorhydrique étendu, et ne se redissout que difficilement dans les solutions alcalines faibles. Mais si l'on ajoute 4 à 5 vol. d'alcool à 95° centésimaux, le précipité d'albumine d'œuf ne se redissout presque plus. Si l'on renouvelle l'alcool fort, et qu'on le laisse plusieurs jours au contact de l'albumine, celle-ci devient absolument insoluble dans l'eau. On peut ainsi séparer des albumines, les caséines, peptones et gélatines que l'alcool précipite aussi, mais ne rend pas insolubles.

L'éther précipite incomplètement et rend insoluble l'albumine d'œuf.

Le phénol, le crésol, le tanin, l'aniline, l'acide picrique, le chloral, l'eau de chlore coagulent l'albumine.

Beaucoup de sels la précipitent : ceux de plomb, de cuivre, d'argent, de mercure, de platine, ainsi que les acétates de zinc et de fer; ce dernier surtout s'il a dissous un peu d'oxyde ferrique. Ces combinaisons insolubles renferment quelquefois l'acide et la base du sel précipitant.

Le précipité que forme le sublimé corrosif cède du chlore à l'eau de lavage; il est soluble dans un excès d'albumine, dans le sel marin et dans le bichlorure de mercure en excès.

L'acétate et le chlorure ferriques forment des précipités solubles dans un excès d'albumine. Ils contiennent 0,90 à 1,1 pour 100 de fer.

L'acétate de plomb précipite faiblement l'ovalbumine; le sous-acétate, abondamment. L'acétate mercureux donne un précipité blanc grisâtre; l'azotate d'argent, un précipité blanc soluble dans l'ammoniaque, qui contient de 4,02 à 4,5 pour 100 d'argent.

Beaucoup de sels précipitent l'ovalbumine en présence de l'acide acétique en léger excès ou de l'acide phosphorique ordinaire : tels sont les chlorures, sulfates, métaphosphate de sodium, chlorures d'ammonium et de calcium, sulfate de magnésium. Ces précipités disparaissent si l'on étend d'eau; on peut les dissoudre quelquefois dans l'acide phosphorique dilué, rarement et très peu dans l'acide acétique.

Une solution d'albumine additionnée de ce dernier acide précipite par le ferrocyanure de potassium.

Le platinocyanure de potassium forme dans les solutions d'ovalbumine très faiblement acidifiées un précipité blanc, floconneux, facile à laver. Ce précipité devient transparent lorsqu'on le dessèche. Il contient environ 3,17 de platine, mais il perd peu à peu de l'acide platinocyanhydrique lorsqu'on le lave à l'eau.

Action des acides. — La plupart des acides minéraux précipitent l'albumine et la sérine, il faut en excepter toutefois l'acide phosphorique ordinaire. Mais les uns, comme l'acide nitrique et surtout métaphosphorique, les précipitent complètement en grumeaux blancs insolubles, si ce n'est lorsque ces acides sont en très grand excès; les autres, comme l'acide sulfurique ou chlorhydrique, les précipitent incomplètement en s'unissant au corps protéique. Si l'on ajoute à une solution d'albumine ou de sérine une solution étendue à 1 ou 2 pour 1000 d'acide chlorhydrique, elle devient opaline et se modifie; le pouvoir rotatoire monte à — 65°. Il se fait de l'acidalbumine. On connaît les combinaisons *Alb.* $2AzO^3H$; *Alb.* $2HCl$; *Alb.* SO^4H^2; *Alb.* $3PO^4H^3$; *Alb.* $C^2H^4O^2$. Si les acides sont plus concentrés, on obtient une combinaison insoluble d'ovalbumine ou de sérine modifiées et d'acide. Un excès plus grand encore d'acide chlorhydrique redissout le précipité qui se forme. L'eau précipite de cette solution une substance qui possède toutes les propriétés du chlorhydrate de syntonine. Toutes ces modifications ne se produisent que lentement à froid, rapidement entre 50 et 80° [1].

Les acides organiques ne coagulent pas l'albumine, mais la modifient

(1) Voir *Bull. Soc. chim.*, 3e série, t. XIV, p. 1339.

lentement, ou plus rapidement s'ils sont concentrés, comme l'indique le changement de son pouvoir rotatoire. En saturant l'acide, la portion d'albumine modifiée se précipite; elle n'est plus coagulable par la chaleur: elle a été transformée en *acidalbumine* (Voir plus loin).

Action des bases. — Les alcalis très affaiblis (1,5 à 2 d'alcali pour 1000 d'eau) modifient lentement l'albumine, lui enlèvent une partie de son soufre et la rendent après 7 à 8 heures précipitable par les acides les plus faibles, tels que l'acide carbonique ou acétique très étendu. Cette substance est difficilement soluble dans les carbonates alcalins et insoluble dans le phosphate de soude. Elle n'est donc pas formée de caséine, comme le disent encore beaucoup d'auteurs, mais d'une matière protéique nouvelle très semblable à l'*acidalbumine*, très analogue pour toutes les albumines et que nous décrirons plus loin sous le nom de *caséoalbumine*.

La potasse concentrée (à 4 ou 5 pour 100 et plus) agit lentement, sur l'albumine, même à froid, et la transforme en cette substance que Mülder a nommée *protéine*, que les acides, aussi bien que les carbonates alcalins, précipitent puis redissolvent et qui ne saurait être confondue avec la caséine. Ici, la décomposition a été profonde, il s'est dégagé de l'ammoniaque, et du soufre est passé à l'état de sulfure alcalin.

SÉRUMALBUMINE; MYOALBUMINE, ETC.

Sérumalbumine. — On la prépare en saturant d'abord le sérum du sang de mammifères par du sulfate de magnésie en poudre[1]; la globuline se sépare seule et entièrement; on filtre et à la liqueur on ajoute du sulfate d'ammonium pulvérulent qui précipite la sérumalbumine. On la lave avec une solution saturée du même sel; on redissout dans l'eau et soumet à la dialyse. La sérumalbumine reste dissoute.

Johansson enlève d'abord la sérumglobuline du sérum par le sulfate de magnésie saturé à la température de 30°, laisse refroidir, sépare par filtration le sel qui cristallise et précipite alors la sérumalbumine par addition de 1/2 à 1 pour 100 d'acide acétique; le produit recueilli et exprimé, est de nouveau redissous et reprécipité; finalement on le dialyse.

La plupart des propriétés générales de l'ovalbumine se répètent pour la séroalbumine, mais il existe quelques différences entre ces deux substances :

Pouvoir rotatoire de l'ovalbumine (principale) $[\alpha]_D = -35°,5$
— — de la sérumalbumine. . . $[\alpha]_D = -57°,2$.

(1) Si la liqueur n'était pas neutre, il faudrait la neutraliser.

Le précipité que donne l'albumine d'œuf par un excès d'alcool concentré ne se redissout presque plus, tandis qu'il est encore à peu près entièrement soluble avec l'albumine du sérum.

Les solutions d'albumine d'œuf précipitent en partie par l'éther; celles de sérine ne précipitent pas, à moins qu'on n'ait privé cette substance, par dialyse, d'une grande partie de ses sels.

L'addition d'un peu d'acide acétique empêche la précipitation de la sérine par la chaleur dans ses solutions dialysées.

Les précipités produits par les acides sont, en général, plus solubles dans un excès de ces acides que ceux que donne l'ovalbumine.

L'ovalbuminate de plomb est décomposé par l'acide carbonique; le sérumalbuminate ne l'est pas.

L'ovalbumine, même diluée, précipite par le réactif suivant qui ne précipite pas la sérumalbumine : 250 centimètres cubes de lessive de soude, additionnée de 50 cent. cub. d'une solution de sulfate de cuivre à 3 pour 100, et 700 cent. cub. d'acide acétique cristallisable (*L. Gautier*).

Halliburton a distingué dans la sérine du sérum d'homme, singe, chat, chien, porc, trois variétés α, β, γ, d'albumines coagulables respectivement à 73°; 76-79° et 82-85 degrés. Les sérines des diverses variétés animales ne sont pas identiques entre elles; celle du sang de cheval possède un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D = -60°$. Chez le bœuf et le mouton la variété α manque. On ne connaît pas suffisamment les sérumalbumines des sangs d'oiseau.

La sérine ne passe que difficilement à l'état d'acidalbumine : 2,5 parties d'acide chlorhydrique pour 1000 ne la transforment pas en cette substance, même après un mois; au contraire, les alcalis la changent facilement en alcalialbumine.

Myoalbumine; albumine protoplasmique. — La matière albuminique des muscles qui reste soluble dans l'eau après la mort de l'animal, se distingue de l'albumine du sérum en ce qu'elle est coagulable à 73°. Elle présente tous les autres caractères de la sérumalbumine. Dans le plasma musculaire avant coagulation on trouve une myoalbumine coagulable à 73° à côté de trois globulines précipitables par le sulfate de magnésie et d'une albumose. On reviendra sur ces divers corps à propos du tissu musculaire.

Les substances protéiques des protoplasmas sont presque toujours des globulines. L'albumine soluble dans l'eau en est souvent absente; lorsqu'elle existe, elle est très analogue, sinon identique, à la sérine.

ALBUMINES VÉGÉTALES

C'est surtout Dumas et Cahours ([1]) qui démontrèrent, en 1842, l'identité, ou du moins la très grande analogie de composition des albumines végétales et animales. Depuis, on a reconnu quelques différences de propriétés entre les albumines de ces diverses origines.

Celle qu'on trouve dans l'eau employée à traiter la farine lors de l'extraction du gluten peut servir de type. Pour l'obtenir, on filtre ce liquide, et, après addition d'une très petite quantité d'acide acétique, on le coagule par la chaleur. Le précipité qui se forme est mis en digestion à 65° avec de la diastase pour détruire une trace d'amidon qu'il avait entraîné, puis il est lavé à l'alcool et à l'éther. On agit de même avec les infusions faites à froid et filtrées de pois, fèves, haricots, choux, etc. On peut aussi ([2]), ce qui vaut mieux, soumettre de la farine à l'action du sel marin étendu au 10e, et dialyser pour précipiter les globulines dissoutes. Il reste à l'état soluble les albumines végétales ou *leucosines* (*Osborne*). Voici quelques analyses de ces substances :

	ALBUMINE DE BLÉ			A. D'ORGE	A. DE POIS	A. DE FÈVES
	T.B. Osborne	*J.-B. Dumas*	*Ritthausen*	*Ritthausen*	*Ritthausen*	*Ritthausen*
C.	53,02	53,74	53,12	52,80	52,94	54,33
H.	6,84	7,11	7,18	7,23	7,13	7,19
Az . . .	16,80	15,65	17,60	15,75	17,14	16,37
S. . . .	1,28	23,50	1,55	1,18	1,04	0,89
O.	22,06		20,55	22,98	21,75	21,22

On voit qu'entre ces substances il y a des variations légères de composition, comme le montrent les analyses de celles retirées du blé par Dumas et par Boussingault, analyses qui proviennent de moyennes très concordantes dues à chacun de ces deux savants ([3]); Ritthausen ([4]) trouve 15,75 d'azote dans l'albumine d'orge, et 17,14 dans celle de pois. On constate aussi qu'il existe des variétés d'albumine dans un même végétal. Il y a enfin des différences de propriétés : l'albumine coagulable de pois ou de féveroles se dissout dans l'eau de chaux et dans l'acide acétique, ce que ne font pas les autres. Mais toutes les propriétés générales de l'albumine d'œuf : coagulation à chaud, action des acides,

([1]) *Ann. de chim. phys.*, 2e série, t. VI, p. 385.
([2]) *Bull. Soc. chim.*, 3e série, t. XIV, p. 1167.
([3]) *Ann. chim. phys.*, 2e série, t. VI, p. 411. On remarquera seulement ici que les albumines végétales, préparées comme il est dit ci-dessus, peuvent être mélangées de globulines.
([4]) *Bull. Soc. chim.*, 3e série, t. XIV, p. 1167.

des bases, des sels, précipitation par le tanin, le sous-acétate de plomb, etc., s'appliquent aux albumines végétales. Elles sont généralement un peu plus riches en azote que les albumines animales.

SEPTIÈME LEÇON

GLOBULINES. — CASÉINES.

2ᵉ FAMILLE : GLOBULINES

Hoppe-Seyler a généralisé le nom de *globuline* donné d'abord par Berzélius à la matière albuminoïde extraite des globules rouges et blancs ou du cristallin et l'a appliqué à toutes les substances albuminoïdes insolubles dans l'eau, mais pouvant s'y dissoudre à la faveur des chlorures alcalins (2 à 10 pour 100), souvent à la faveur des nitrates, carbonates et phosphates solubles, pour donner ainsi des liqueurs d'où les précipitent un excès d'eau, la dialyse, les acides les plus faibles (carbonique, acétique) mais sans que ces acides en excès les redissolvent. Leurs solutions dans les sels à réaction neutre se coagulent par la chaleur. Elles précipitent, en général, par addition d'un excès de sels (NaCl ou SO^4Mg) et par le sulfate ammonique en solution concentrée. Les deux derniers sels employés en excès les précipitent totalement à froid. La coagulabilité par la chaleur des solutions de globulines dans les sels neutres et leur insolubilité dans les acides affaiblis les séparent nettement des caséines. Les globulines sont transformées avec la plus grande facilité en acide-globulines ou alcali-globulines par les acides ou les alcalis en léger excès.

On doit rapprocher des globulines les *fibrines* et les globulo-fibrines de la cornée et de la rétine, quoiqu'elles se dissolvent très mal dans les chlorures alcalins.

Le mélange de ferrocyanure de potassium et d'acide acétique ne précipite pas les globulines en présence du sulfate de magnésie, mais elles sont précipitées, même en présence de ce sel, par l'acide trichloracétique et par l'acétate d'urane; les *myoglobulines* du plasma musculaire, la *sérumglobuline* et la *substance fibrinogène* du sang; l'*ovoglobuline*, la *lactoglobuline* du lait, enfin les *fibrines* et *globulines* des *caillots sanguins* et *musculaires*, ainsi que celles du *cristallin* et de la *rétine* forment cette famille. Il convient d'y ajouter les édestines ou globulines végétales.

SÉRUMGLOBULINE (HYDROPISINE OU PARAGLOBULINE)

La *sérumglobuline* des auteurs modernes se confond avec l'ancienne *paraglobuline* de Khüne et la substance *fibrinoplastique* de A. Schmidt. Elle existe dans le plasma et le sérum sanguin, le chyle, la lymphe et, le plus souvent, dans les liquides d'épanchement pleuraux, péritonéaux ou péricardiques (*hydropisine* de Gannal), ainsi que dans quelques kystes, quelquefois même dans l'urine. Gannal l'a découverte et séparée le premier des liquides séreux en la précipitant par du sulfate de magnésie qui l'entraîne.

Pour obtenir la sérumglobuline, Mikaïloff traite le sérum étendu de 2 volumes d'eau par du sulfate d'ammoniaque cristallisé très fin et en excès; les substances albuminoïdes se précipitent, on les lave avec une solution de ce sel, on redissout le résidu en ajoutant un peu d'eau et l'on dialyse. Après que tout le sulfate est passé dans le liquide extérieur du dialyseur, les globulines se précipitent ; les albumines seules restent solubles.

Pour précipiter les globulines Hammarsten ajoute à froid au plasma sanguin du sulfate de magnésie en poudre à saturation, il filtre, lave avec une liqueur saturée du même sel, redissout le précipité dans l'eau, reprécipite par le même sel et ainsi de suite deux ou trois fois. La dialyse enlève ensuite le sulfate de magnésie et laisse la globuline insoluble.

La sérumglobuline du sang est formée de grumeaux blanchâtres, assez fins, insolubles dans l'eau pure, solubles dans les liqueurs très faiblement alcalines et dans l'eau où l'on a fait passer un courant d'oxygène, d'air ou d'acide carbonique. Elle se dissout dans le sel marin au dixième, et reprécipite par un excès. Un gramme de sérumglobuline se dissout dans 100 grammes d'eau additionnés de $0^{gr},017$ de carbonate de soude, ou de $0^{gr},034$ de bicarbonate, ou de $0^{gr},092$ de phosphate de soude, ou de $1^{gr},97$ de sel marin. Les acides faibles, même l'acide carbonique, la précipitent de ces solutions moyennement concentrées à l'état d'acidalbumine. La sérumglobuline diffuse à travers les membranes encore plus difficilement que la sérumalbumine.

Les solutions de sérumglobuline coagulent lorsqu'on les chauffe à 60°. La sérumglobuline du sang, en solution dans l'eau salée, décompose l'eau oxygénée. Son pouvoir rotatoire spécifique est $[\alpha]_D = -47°,2$.

Les sérumglobulines forment avec les sels neutres des solutions gommeuses non filantes, complètement coagulables par la chaleur entre 68 et 80°, selon la dilution, ainsi que par l'acide azotique ou phénique. Elles précipitent aussi par les carbonates alcalins. Les solutions salines

les modifient peu à peu, et mieux encore les solutions acides qui les changent en acidalbumine.

Dans l'ancienne théorie de A. Schmidt, la *sérumglobuline* ou *paraglobuline* de cet auteur en s'unissant, sous l'influence d'un ferment spécial au *fibrinogène* dont nous allons parler, produisait la fibrine concrète d'où résultait, suivant lui, la coagulation du sang.

MATIÈRE FIBRINOGÈNE

Cette substance, apte à se transformer en fibrine concrète lors de la coagulation du sang, a été découverte par Denis, qui lui donna le nom de *plasmine*. Elle est normalement dissoute dans le *plasma* sanguin ; on la trouve aussi dans les liquides d'épanchement de la plèvre, de l'hydrocèle, du péricarde.

Pour l'obtenir, A. Schmidt étendait ces derniers liquides avec de l'eau et les traitait par de l'acide carbonique. Il se fait ainsi un trouble, puis un dépôt visqueux, qu'on lave par décantation avec de l'eau chargée d'acide carbonique. Mais il vaut mieux précipiter le fibrinogène par addition d'un excès de sel marin aux liquides ci-dessus ; ou mieux encore, il convient, comme le fait Hammarsten[1], de recourir au plasma de sang de cheval. A cet effet, on reçoit le sang de cet animal dans le quart de son volume d'une solution saturée de sulfate de magnésium ; après que s'est fait le dépôt des globules rouges, on décante le plasma et l'on ajoute à la liqueur son volume d'eau saturée de sel marin ; le fibrinogène *seul* se précipite tandis que la sérine et la sérumglobuline restent dissoutes. On purifie le fibrinogène en le redissolvant dans une solution étendue de sel marin, et le reprécipitant par ce même sel plus concentré. Il peut se redissoudre ensuite dans l'eau pure grâce à 1 à 2 pour 100 de sel marin qu'il retient ; il suffit ensuite de dialyser cette solution et d'évaporer dans le vide pour obtenir le fibrinogène.

Le même auteur prépare ce corps par une méthode encore plus sûre. A du plasma sanguin ou à une liqueur fibrinogénique, il ajoute son volume d'une solution saturée de sel marin (ou la moitié de NaCl en poudre nécessaire pour la saturer) ; le fibrinogène se précipite. On le lave avec une solution à demi saturée de sel marin, et on le purifie comme ci-dessus. On le redissout enfin dans l'eau et on le dialyse pour enlever l'excès de sel. Un litre de plasma sanguin peut donner ainsi de $0^{gr},5$ à 1 gr. de fibrinogène exempt de sérumglobuline.

On peut enfin préparer le fibrinogène avec le sang oxalaté, devenu incoagulable dont on décante le plasma. On le filtre et on ajoute au

(1) *Pflüger's Archiv.*, t. XIX. 563, et t. XXII, 431.

plasma 150 grammes par litre de sel marin très fin et pur, en agitant constamment. Le fibrinogène se sépare en caillots; on en empêche la transformation en fibrine en les battant dans une solution de 15 pour 100 de sel marin oxalatée au 1000°. (*Arthus et Pagès*)[1].

Le fibrinogène forme des masses un peu emplastiques, adhérentes aux parois des vases, nullement grenues, insolubles dans l'eau bouillie, solubles dans l'eau riche en oxygène, fort peu dans les liquides très faiblement alcalins qui dissolvent facilement la sérumglobuline, plus difficilement solubles que celle-ci par les liqueurs salées au dixième dont les précipite complètement le sel marin en poudre ou SO^4Mg. Son pouvoir rotatoire spécifique est $[\alpha]_D = -43°$. Ces solutions salées ne coagulent pas par la chaleur. Elles précipitent par la dialyse, qui enlève les sels tout entiers, ou par l'acide carbonique. Le fibrinogène décompose l'eau oxygénée. La chaleur trouble ses solutions à 56° (de 52 à 53° dans les solutions étendues de NaCl) tandis que les solutions de paraglobuline restent claires même au-dessus de 70°. Mais dans cette production du fibrinogène concret *une substance albuminoïde coagulable au-dessus de* 64° se *sépare* et reste en solution. Longtemps laissé au contact de l'eau, le fibrinogène s'altère et devient insoluble dans les solutions de sel marin. Maintenu à 40°, il perd peu à peu sa coagulabilité à 56°.

En présence de certains sels (ceux de calcium en particulier) les solutions de fibrinogène se coagulent au contact du ferment fibrineux du sang *et donnent de la fibrine*. Suivant Hammarsten, une substance protéique, coagulable vers 65°, entre encore ici en solution. Il se fait d'ailleurs une quantité de fibrine toujours de poids plus petit que celui du fibrinogène disparu. D'après cet auteur, les solutions de fibrinogène chauffées à 60° durant dix minutes se dédoublent aussi en une matière plus azotée qui se précipite et en une substance, plus pauvre en azote, qui resterait en dissolution.

OVOGLOBULINE

Les globulines forment 6 pour 100 environ des albuminoïdes de l'œuf. On les sépare en saturant l'albumen mêlé d'eau avec du sulfate de magnésium ou du sel marin, on recueille le précipité, on le redissout dans l'eau et on le dialyse.

Il paraît exister deux variétés d'ovoglobulines coagulables, l'une α à 57°,5, l'autre β à 67°. Elles sont mélangées, dans le blanc d'œuf, aux albumines que le sel marin ou le sulfate de magnésie ne précipitent pas[2].

[1] ARTHUS, *Recherches sur quelques substances albuminoïdes*, p. 55.
[2] Gorin et Bérard, *Arch. de biolog.*, t. IX, p. 1.

MYOSINOGÈNE ET MYOGLOBULINE

On verra que le muscle vivant contient un plasma épais qui, extrait à froid grâce à une forte pression, ne tarde pas à donner un caillot, sorte de fibrine qu'on nomme *myosine* ou *myoglobuline*. On admet à *priori* que cette myosine existait primitivement dans le plasma à l'état de substance soluble comparable au fibrinogène du sang. On a donné à cette substance le nom de *myosinogène*. Après que la myosine s'est séparée du plasma musculaire, il reste dans *le sérum* du muscle deux albuminoïdes : une myoalbumine et une myoglobuline. On sépare cette dernière en la précipitant du sérum musculaire par un léger excès de sulfate de magnésie.

Elle présente toutes les propriétés générales des globulines, et précipite de ses solutions salines par dialyse. Mais, elle paraît formée de deux substances. En effet, lorsqu'on traite, comme le fit le premier Denis, la chair musculaire fraîche par une solution de sel marin à 8 pour 100, on dissout la *myosine*, ainsi qu'une autre substance, en petite quantité : le *paramyosinogène* (1). La solution, additionnée de beaucoup d'eau, dialysée, ou saturée de sel marin, précipite les deux globulines précédentes. Elles se différencient en ce que la principale, la *myosine*, en solutions salées, se coagule par la chaleur à 56°, tandis que la seconde coagule déjà à 47°.

Récemment préparée la myosine forme des flocons mucilagineux solubles dans l'eau salée au dixième et dans le sulfate de magnésie à 5 pour 100. Ces solutions se coagulent par les acides ; le coagulum n'est plus soluble ni dans les acides faibles, ni dans le sel marin. Les alcalis dilués la changent lentement en alcali-albumine. Une solution faible de nitrate ou de carbonate de potasse gonfle la musculine, mais ne la dissout pas.

Elle décompose à froid l'eau oxygénée en milieu neutre, alcalin ou acidule et perd cette propriété vers 55°.

Dissoute dans les sels neutres, la myosine se coagule grâce à un ferment que l'on peut précipiter du suc musculaire par un grand excès d'alcool. Cette coagulation de myosine serait accompagnée de formation d'acide lactique.

GLOBINE

On donne ce nom à la globuline spéciale qui dérive du dédoublement de la matière colorante du sang, l'hémoglobine, en hématine et globine.

(1) Outre les graisses, il reste à l'état insoluble, et en grande quantité, la *myostroïne*, sorte de nucléine ou de nucléo-albumine que le sel ne dissout pas. On peut aussi, pour extraire la myosine, se servir de sel ammoniac, ou d'une solution de sulfate de magnésie à 5 pour 100.

FIBRINES

On a donné le nom de *fibrines* aux substances qui possèdent, comme la fibrine du sang, les caractères d'être insolubles dans l'eau, de se gonfler beaucoup sans se dissoudre dans l'eau acidulée de 1 à 3 pour 1000, de n'entrer en solution que très lentement et partiellement dans l'eau additionnée de 10 pour 100 de chlorures, nitrates ou sulfates alcalins, ainsi que dans l'eau légèrement alcalinisée qui, après les avoir fait passer à l'état mucilagineux, les transforme en alcalialbumine. De leurs solutions dans les chlorures alcalins les fibrines précipitent, après addition d'eau, par l'acide carbonique ou le sulfate de magnésie en excès. Les solutions de fibrines coagulent par la chaleur en se dédoublant en albuminoïdes nouveaux.

FIBRINE DU SANG

La fibrine ordinaire est la substance qui forme les trabécules ou mailles du caillot sanguin. Elle résulte de la coagulation du fibrinogène (p. 92) sous l'influence simultanée d'un ferment spécial et des sels de chaux du plasma. Elle se sépare rapidement du sang lorsqu'on le bat au sortir de la veine, et s'attache à la baguette ou aux mains sous forme de filaments et de flocons fibrineux emprisonnant les globules rouges et blancs qu'on peut enlever par un long lavage à l'eau froide. La lymphe, les exsudations séreuses, peuvent fournir également de la fibrine.

Pour l'obtenir pure on s'adresse le plus souvent au sang veineux du veau. *On le bat* et on lave ensuite la fibrine dans un nouet sous l'eau froide ; les globules sont entraînés, la matière blanchit, on l'épuise enfin définitivement à l'alcool et à l'éther. On peut, pour les usages du laboratoire conserver cette fibrine dans de la glycérine étendue de son demi-volume d'eau.

Si le sang est abandonné au repos, la fibrine qui se forme paraît être un peu différente : elle est moins soluble dans le sel marin, et se dissout mieux dans les acides étendus.

La fibrine du sang battu est une substance élastique, translucide si elle est très pure, mais plus généralement opaque, blanche ou blanc grisâtre mêlée qu'elle est de débris de globules. Elle est formée de filaments ou fibrilles microscopiques entrelacées. Fraîche, elle contient environ 80 pour 100 de son poids d'eau. A l'état sec elle est dure, cornée, cassante, apte à se gonfler de nouveau au contact de l'eau. Elle donne à l'analyse les nombres suivants :

	FIBRINE de sang veineux (Homme). — *Dumas et Cahours.*	FIBRINE de sang veineux (Bœuf). — *Dumas et Cahours.*	Moyenne de plusieurs analyses. — *Maly.*
Carbone	52,8	52,7	52,51
Hydrogène	7,2	7,0	6,98
Azote	16,8	16,6	17,34
Soufre	23,4 (Soufre et Oxygène)	1,6	»
Oxygène		22,1	»

Melsens, Unger, Maly ont trouvé 17,2 à 17,3 d'azote dans la fibrine. Elle est donc un peu plus riche en azote que l'albumine et la sérine. Elle laisse environ 1,9 pour 100 de cendres contenant 1,7 de phosphate de chaux tribasique, un peu de magnésie, d'acide sulfurique, de carbonate de chaux et d'oxyde de fer.

La fibrine est insoluble dans l'eau, mais elle se dissout partiellement et lentement dans les solutions au 5e et au 10e de nitre, de sel marin, de chlorures de baryum, de calcium, de potassium, de sulfate et phosphate de soude, de sel ammoniac (*Denis*). Ces solutions salines de fibrine coagulent par les acides, même organiques, et par le sulfate de magnésie en excès. Si on les soumet à la dialyse pour enlever l'excès de sel, on obtient des liqueurs mousseuses, coagulables par l'acide acétique, par la chaleur et les acides minéraux, présentant toutes les propriétés des globulines, mais paraissant contenir deux substances protéiques, l'une qui coagule vers 55°, une seconde qui ne se coagule qu'à température de 70°. En même temps il se sépare des sels de chaux, particulièrement du phosphate. La substance restée dissoute n'est pas apte à se transformer en fibrine concrète par le ferment fibrineux (1). Une partie notable de la fibrine ordinaire ne se dissout pas dans l'eau salée, ce qui paraît indiquer que la fibrine est formée de globulines solubles dans les solutions salines unies ou mélangées à d'autres substances.

Le fluorure de sodium en solution dans l'eau à 1 pour 100 dissout la fibrine lentement à 15°, rapidement et abondamment à 40° (*Arthus*). Ces solutions présentent toutes les propriétés des globulines. La chaleur les dédouble en deux substances, l'une coagulable à 56°, une autre, qui est aussi une globuline, coagulable à 65-75° (2). Les solutions salines de fibrine ne précipitent pas totalement par addition de sel marin dissous employé en excès et à froid. Soumise à 40° durant des semaines à l'action de l'eau salée ou des solutions de divers autres sels (7 à 10 pour 1000) la fibrine se dédouble en une substance analogue au

(1) Divers auteurs considèrent la substance ainsi dissoute comme une globuline ou un mélange de deux nouvelles globulines, l'une soluble, l'autre insoluble dans le sel marin à 1 pour 100.

(2) Arthus. *Recherches sur quelques substances albuminoïdes*. Paris 1893, p. 65.

fibrinogène coagulable vers 55°, en une globuline coagulable vers 75°, enfin en albumose avec trace de peptone[1].

Si on lave la fibrine à l'eau légèrement salée (pour enlever un peu de paraglobuline) et si on la soumet ensuite à l'action du pancréas, une partie se transforme en une matière albuminoïde, coagulable à 55°, appartenant au groupe des globulines.

L'acide chlorhydrique (2 ou 4 pour 1000 d'eau) gonfle la fibrine sans la dissoudre; à 0,5 et 1 d'acide pour 1000, elle est transformée lentement et partiellement en syntonine et peptone ou substance très analogue, de pouvoir rotatoire voisin de $[\alpha]_D = -57°$ [2].

La soude à 1,5 millième gonfle considérablement la fibrine : elle la rend gélatineuse et transparente puis la dissout très lentement en la changeant en alcalialbumine.

Les solutions de fibrine précipitent par le sublimé, l'acétate de plomb, le sulfate de cuivre.

La fibrine décompose rapidement l'eau oxygénée; au contact de ce réactif et de quelques gouttes de teinture de gaïac il se produit une coloration bleue intense.

Exposée à l'air la fibrine humide *en absorbe lentement l'oxygène*, dégage de l'acide carbonique et perd la propriété de décomposer l'eau oxygénée. Il en est de même lorsqu'elle a été portée à 100°.

En suspension dans l'eau et soumise à l'action d'une température de 70°, la fibrine fraîche subit une sorte de coagulation : elle devient opaque, inélastique, insoluble dans les solutions salines et l'acide chlorhydrique au 1000e; elle n'agit plus sur l'eau oxygénée. C'est la *fibrine modifiée de Denis*.

Toutes les fibrines ne sont pas identiques : celles des très jeunes animaux, du cheval, des individus anémiés, etc., sont plus molles, moins élastiques; elles finissent par se dissoudre dans l'eau tiède en donnant une solution qui a tous les caractères du blanc d'œuf. Celle du sang artériel, comme celle qui a été portée quelque temps à 80°, est insoluble dans les solutions de sel marin au dixième et dans les autres sels de soude ou de potasse, tandis que la fibrine veineuse s'y dissout. La fibrine du sang veineux *coagulée au repos*, lorsqu'on la traite par trois fois son poids d'une solution de sel marin au dixième, devient simplement filante, visqueuse, non filtrable.

La fibrine ne se produit plus dans le sang que l'on prive de sels de chaux par addition d'un peu d'oxalate d'ammoniaque ou de fluorure d'ammonium (*Arthus* et *Pagès*). Nous reviendrons sur ce point lorsque nous étudierons particulièrement le phénomène de la coagulation du sang.

(1) *Dastre, Compt. rend.*, t. CXX, p. 589; et *Arch. de phys.*, 1894, p. 464 et 919.
(2) *Bull.*, XLIX, 406.

GLOBULINES VÉGÉTALES

Elles sont encore peu connues. Lorsqu'on a épuisé de la farine de seigle, de blé ou d'orge par pétrissage avec une solution de chlorure de sodium au 10e, si l'on sature ces solutions par un excès de sel marin, ou si on les soumet à la dialyse, on obtient un précipité formé de globulines, les autres albuminoïdes (albumines et protéoses) restant solubles dans ces conditions. En redissolvant ces globulines, les précipitant par du sulfate d'ammoniaque et dialysant on enlève un peu de gomme ainsi que les sels.

Voici d'après B. Osborne la composition de ces globulines végétales ou édestines [1] :

	GLOBULINE DE BLÉ.	GLOBULINE DE SEIGLE
Carbone	51,03	51,9
Hydrogène	6,85	6,74
Azote	18,39	18,19
Soufre	0,69	23,88
Oxygène	23,04	

Ces édestines ont les propriétés générales des globulines ordinaires.

Elles forment généralement des mélanges de plusieurs espèces. Le maïs en fournit deux qui diffèrent par leur point de coagulation : l'une a l'aspect d'une myosine, elle contient 16,8 pour 100 d'azote et 1,2 pour 100 de soufre ; en solution saline elle se coagule vers 70°. L'autre ressemble à une vitelline ; elle contient 18,1 d'azote et 0,85 de soufre. C'est un corps presque incoagulable par la chaleur en solution salée, sauf en présence d'acide acétique. Ces deux substances sont accompagnées d'albumines proprement dites et de zéine, albuminoïde insoluble dans l'eau et le sel marin mais soluble dans l'alcool chaud.

Par les mêmes procédés on extrait de l'orge des globulines analogues. La principale précipite complètement de ses solutions salines par le sulfate de magnésium ou par un excès de sel marin. L'acide acétique dilué la transforme en albuminate. Elle contient : C = 52,3 ; Az = 16,95 ; S = 0,88 pour 100. L'*avenine* décrite par Norton, et la *légumine* de Kreusler semblent se confondre avec cette substance.

Le blé contient deux globulines : l'une soluble dans les solutions de sel marin de 6 à 10 pour 100, précipitable par les sulfates de magnésium ou d'ammonium à saturation, mais non par le sel marin en excès. Elle se coagule vers 100°. Elle contient C = 51 ; H = 6,85 ; Az = 18,39 ;

(1) *Bull. Soc. chim.*, 3e série, t. X, p. 764 et 1249 et t. XIV, p. 1166, et *Journ. amer. chim. Soc.*, 1895, p. 429. — Voir aussi à ce sujet Weyl, *Pflüger's Arch.*, XII, 635. — Vines, *Proceed. roy. Soc.*, XXVIII, 218 ; XXX, 387 ; XXXI-62.

S = 0,69. L'autre coagule à 62°. Le chlorure de sodium la précipite de ses solutions, mais elle n'est pas précipitée par dialyse simple. Elle contient C = 52,0; H = 6,84; Az = 16,8; S = 1,28 [1].

On trouve dans la fève de marais deux matières protéiques au moins; la plus importante, la *phaséoline*, est soluble dans le chlorure de sodium de 1 à 10 pour 100; elle est insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther. Elle se présente en petits cristaux tétraédriques et contient C = 52,58; H = 6,84; Az = 16,48; S = 0,56. C'est une globuline [2].

L'*abrine* du jéquiryty est un mélange de globuline et d'albumine, toutes deux très vénéneuses par injection hypodermique.

D'après quelques observateurs, le *gluten* ne préexisterait pas dans les farines; il serait dû à l'action d'un ferment (qui n'exercerait son action qu'au-dessus de 0°) sur une myosine ou globuline végétale qu'il transformerait en gluten, peut-être après union d'oxyde de calcium ou de sels de calcium (*Martin*, *Johannsen*).

Mycoprotéine. — Cette sorte de globuline est la matière protéique principale des bactéries. Pour l'extraire, Nencki traite la masse des bactéries par de la potasse à 4 pour 1000 [3], filtre, neutralise et sature par du sel marin qui précipite la mycoprotéine; on la lave à l'eau salée, puis on la dialyse.

La mycoprotéine est soluble dans l'eau, les acides et les alcalis. Elle est un peu acide. Les sels neutres la séparent de ses solutions. Le ferrocyanure de potassium acétique, le tanin, l'acide picrique, le sublimé la précipitent. Elle donne la réaction de Millon et celle du biuret, mais non la réaction xanthoprotéique. L'alcool ne la coagule pas. On peut en rapprocher la substance albuminoïde retirée par Schlumberger de la levure de bière. Voici la composition de ces substances :

	MYCOPROTÉINE des bactéries de la gélatine.	MYCOPROTÉINE des bactéries du mucate d'ammonium.	ALBUMINOÏDE de la levure de bière.
Carbone	53,13	52,13	52,30
Hydrogène	7,52	7,54	7,59
Azote	14,71	14,91	14,73
Oxygène et soufre . .	»	»	»

3e FAMILLE : CASÉINES

Les *caséines* sont des matières albuminoïdes insolubles dans l'eau, mais que l'on trouve le plus souvent dissoutes, dans les sécrétions naturelles qui en contiennent, grâce à une faible proportion de carbonates

[1] Osborne et Voorhees, *Bull. Soc. Chim.*, 3e série, t. X, p. 1190.
[2] *Ibid.* t. XIV, p. 905
[3] On doit observer que la potasse à 4 pour 1000 modifie beaucoup d'albuminoïdes.

ou de phosphates alcalins. Elles sont précipitées de ces solutions par les acides les plus faibles, sauf l'acide carbonique, mais contrairement aux globulines, elles se redissolvent dans un excès de ces acides. Elles sont totalement précipitées par un excès de sels neutres, tels que le sel marin dissous à chaud, le sulfate de magnésie dissous à froid, ou simplement par dialyse; elles ne se dissolvent pas dans les solutions de sel marin au 5e ou au 10e, caractère qui les distingue aussi des globulines. Leurs *solutions alcalines neutralisées* ne précipitent pas par un courant d'acide carbonique, mais bien *leurs solutions dans les sels neutres*. Les caséines se dissolvent aussi dans les solutions de fluorures et oxalates alcalins contenant 1 à 5 pour 100 de ces sels. Ces diverses solutions bouillies ne précipitent pas. Elles précipitent au contraire par CO^2, si elles sont étendues. Chauffées ou maintenues longtemps en présence d'un excès d'alcool, les caséines ne perdent ni leur solubilité primitive dans ces sels, ni leurs autres propriétés. Les caséines végétales se précipitent lorsqu'on les chauffe dans leurs plasmas naturels acidulés, mais non pas neutres ([1]).

Le sulfate d'ammoniaque, ajouté à saturation *à froid*, mais non le chlorure de sodium, les précipite totalement de leurs dissolutions.

En présence des sels de chaux, la *présure* (extrait de caillette de veau ou de chevreau) dédouble et rend insoluble la masse principale des caséines. Elle donne ainsi les *caséum*, corps insolubles dans l'eau et dans les sels neutres, mais se dissolvant dans les phosphates et carbonates alcalins. La chaleur ne précipite pas ces solutions, mais bien les chlorures alcalins ou le sulfate de magnésie en excès.

CASÉINE ANIMALE

La caséine la plus connue est la substance albuminoïde principale du lait de vache. C'est elle qui lui communique la propriété de se précipiter lorsqu'on acidifie légèrement le lait, et de se cailler lorsqu'agit sur lui la présure.

La caséine peut être obtenue sous deux formes : 1° à l'état de caséinate alcalin soluble (caséine soluble, *caséinogène*); 2° à l'état de caséine insoluble ou précipitée.

([1]) Hammarsten a montré que les caséines végétales et animales laissaient généralement comme résidu de leur digestion une substance phosphorée, la *nucléine*, que nous étudierons plus loin. Il en a conclu que ces caséines étaient en réalité des combinaisons de nucléine et d'albumine. Nous ne saurions adopter cette manière de voir, le poids de la nucléine variant, pour les caséines précipitables par les acides, de 0,1 à 6 pour 100 et plus. La nucléine ainsi formée nous paraît provenir d'une substance plus complexe, d'une *nucléoalbumine*, fournie par les cellules de la glande mammaire *qui se mélange* en proportions variables avec les vraies caséines.

Il suffit de laisser du lait additionné de quelques gouttes de sulfure de carbone deux ou trois jours sur un dialyseur qui en sépare le sucre et les sels, puis de le filtrer sur de bon papier préalablement mouillé, qui retient à peu près tous les corps gras, pour obtenir une solution de caséine. Le caséinate soluble alcalin du lait n'y existe qu'en très faible proportion (*A. Schmidt*). — Il vaut mieux traiter le lait froid, étendu d'eau, par de l'acide acétique affaibli tant que la liqueur ne colore pas nettement en rouge le papier bleu de tournesol, laver le précipité à l'eau, l'essorer, l'épuiser à l'éther, qui enlève les corps gras, délayer le résidu dans un volume d'eau égal au volume primitif et alcaliniser la liqueur par du sesquicarbonate d'ammoniaque; il dissout presque tout le précipité, à l'exception de quelques membranes. En filtrant, on obtient une liqueur qui, par dialyse, laisse la caséine (ou plutôt la *caséinate d'ammonium*) à l'état soluble.

On peut aussi, comme le faisait Denis, précipiter le lait par le sel marin ou par le sulfate de magnésie, reprendre ce précipité, le laver avec une solution de sulfate de magnésie, enfin le traiter par de l'eau distillée. Grâce aux sels qui restent, l'eau dissout la caséine et laisse les graisses. On purifie la caséine par dialyse ou précipitation par l'acide acétique et redissolution dans un carbonate alcalin ([1]).

Ainsi préparées, ces caséines sont en réalité des caséinates alcalins. Pour obtenir la caséine libre, il faut précipiter le lait de vache par de l'acide acétique faible qu'on laisse agir quelques heures; épuiser les caillots à l'eau, à l'alcool et à l'éther; les redissoudre dans du sesquicarbonate d'ammoniaque, filtrer, et reprécipiter enfin la caséine par l'acide acétique.

La caséine a presque la composition de l'albumine; toutefois elle est un peu moins riche qu'elle en soufre :

	Caséinogène ou caséine soluble.	Caséinate du lait de vache précipitée par l'alcool.	Caséine vraie du lait de vache précipitée par les acides.	Caséine du lait de femme ([2]).
	—	—	—	—
Carbone	53,3	53,7	53,5	53,47
Hydrogène	7,07	7,2	7,05	7,13
Azote	15,91	15,6	15,77	15,63
Soufre	0,82	1,0	23,68	23,61
Oxygène	22,04	22,5		
	(*Chittenden.*)	(*Scherer.*)	(*Dumas et Cahours.*)	

La caséine des divers laits n'est pas identique. (Voir *Lait*, 3[e] *partie.*)

([1]) On a donné à ce produit le nom de *caséinogène*. Il diffère de la caséine par sa solubilité. Mêlé avec un peu de carbonate de chaux ou d'eau de chaux, ce produit se coagule en présence de la présure et donne la caséine insoluble.

([2]) On verra que la caséine du lait de femme n'est pas identique aux autres.

De plus, *une portion de cette caséine est unie à la nucléine sous forme de nucléo-albumine*, ce qui explique la présence dans ces caséines d'une certaine quantité de phosphore dans un état où les sels de magnésie ne séparent pas ce métalloïde. On y reviendra à propos des *nucléoalbumines*.

La caséine précipitée par l'acide acétique et redissoute dans le sesquicarbonate d'ammoniaque possède, en solution dans l'eau, un pouvoir rotatoire de $[\alpha] = -130^{\circ}$, pour la teinte sensible. (*A. Béchamp.*) Dissoute dans la soude très étendue, elle donne $[\alpha]_{D} = -76^{\circ}$.

La caséine reprécipitée de sa solution par l'acide acétique se dissout légèrement dans l'eau; un litre en dissout $1^{gr},0005$.

Chauffée au bain-marie à l'état de bouillie épaisse, elle se ramollit vers 75° et devient tout à fait molle à 90°. Un litre d'eau en dissout à cette température $2^{gr},37$. La caséine semi-fondue provenant de l'opération précédente se concrète à froid et peut être broyée. Elle conserve son aptitude à se redissoudre dans les carbonates alcalins et à former des caséinates avec les bases. Celui de chaux est remarquable en ce qu'il se trouble à 100° et se redissout à froid. (*A. Béchamp.*)

La caséine joue dans ses combinaisons salines le rôle d'un acide : lorsqu'on additionne de magnésie une de ces solutions, qu'on filtre, et qu'on ajoute de l'alcool à la liqueur, on en précipite un caséate de magnésie soluble dans l'eau. Tous les acides (l'acide carbonique excepté), et beaucoup de sels, précipitent ces caséates.

La caséine est insoluble dans les sels alcalins à réaction neutre qui précipitent les caséinates solubles, mais elle se dissout, ainsi que le caséum dans le fluorure de sodium au 100e, lentement à 15°, rapidement à 45°, même après que la caséine ou le caséum ont été portés à 100° (*Arthus*).

Les solutions de caséine sont incoagulables à 100° : elles se coagulent, d'après O. Hammarsten, lorsqu'on les chauffe en tubes scellés vers 135°. L'alcool précipite ces solutions et redissout en partie le précipité.

La caséine précipite par les solutions saturées de sel marin à chaud, ou par addition de sulfate de magnésie en poudre à froid, dans ce cas, sous forme d'une matière emplastique assez soluble dans l'eau.

Les solutions de caséine sont rapidement coagulées par une infusion tiède d'estomac de jeune veau, ou de testicules de ces mêmes animaux, si toutefois ils se nourrissent encore exclusivement de lait. L'alcool précipite de ces infusions un ferment impur qui porte le nom de *présure* (*lab* des Allemands, *rennett* des Anglais) dont les moindres traces rendent la caséine insoluble en présence des sels de chaux. Selmi, Hammarsten, etc., ont remarqué que les infusions neutres ou très légèrement alcalines de caséine, même entièrement privées de sucre de lait,

sont coagulables par la présure ([1]). Le ferment n'agit donc pas en acidifiant le lait, et l'acidité du milieu n'est pas nécessaire à la coagulation. La caséine précipitée redissoute dans les solutions alcalines faibles peut être neutralisée par l'acide phosphorique ordinaire sans qu'elle se trouble sensiblement ; mais si l'on ajoute alors un peu de chlorure de calcium, il se fait un précipité abondant.

Ce phénomène résulte, d'après Hammarsten, du dédoublement de la caséine naturelle en deux parties, l'une abondante insoluble (caséine coagulée, *caséum*), l'autre soluble en faible proportion qui est une albumine ([2]). Ces expériences montrent comment agit le phosphate de chaux dans la coagulation de la caséine. Elles prouvent en même temps que l'on ne saurait confondre la caséine précipitée par la présure, produit de dédoublement, avec la caséine insoluble, la caséine vraie précipitée par les acides.

La caséine dissoute est précipitée par les acides faibles, minéraux ou organiques qui la redissolvent ensuite lorsqu'ils sont en léger excès. Sa solution dans l'acide chlorhydrique *très étendu* possède le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D = -87^\circ$ (*Hoppe-Seyler*). On peut par dialyse, puis neutralisation de l'acide résiduel, retirer de ces liqueurs la caséine avec toutes ses propriétés primitives. Ainsi précipitée et privée de sels, spécialement de phosphate calcaire qui passe à travers le dialyseur, puis redissoute dans les carbonates alcalins, la caséine ne précipite désormais plus par la présure, mais son action coagulante reparaît si l'on ajoute au mélange une faible quantité de sels de chaux.

La caséine du lait oxalaté à 1 millième, ou les solutions de caséine privées de sels de chaux, lorsqu'on les traite par la présure, se changent de 30 à 40° en une matière nouvelle, *le caséogène*, que précipitent les moindres quantités de sels alcalino-terreux (*Arthus et Pagès*). Le caséogène précipite de ses solutions à l'ébullition ou par l'acide acétique ([3]).

La caséine soluble obtenue sans l'emploi des acides donne toujours 8 à 9 pour 100 de cendres alcalines riches en phosphates de chaux; la précipitation par les acides les lui enlève en partie, mais elle contient encore de 1 à 4 pour 100 de matières minérales.

La caséine précipitée spontanément dans le lait aigri, ou par l'addition d'acide acétique dilué, se dissout dans la liqueur de lavage dialytique du lait.

Dissoute dans la soude *étendue*, la caséine se transforme lentement en alcalialbumine, comme les autres albuminoïdes.

([1]) Elles le sont aussi par l'infusion aromatique de fleurs d'artichaut et d'autres plantes.

([2]) Voir aussi à ce sujet *Dédoublement de la caséine par le labferment*, de MM. Arthus et Pagès (*Arch. de physiol.*, 1890, p. 540).

([3]) Pour ses autres propriétés, voir ARTHUS. *Recherches sur quelques substances albuminoïdes*, Paris, 1893, p. 37.

On admet l'existence de combinaisons de caséine et d'acides ([1]). Les solutions de caséine dans l'acide acétique ou dans l'acide chlorhydrique faible sont précipitées par le platino-cyanure de potassium.

La caséine est soluble dans les oxalates alcalins à 1 pour 100. Lorsqu'elle a été précipitée par l'acide acétique dilué elle se redissout aussi dans le sulfate et le chlorhydrate d'ammoniaque à 5 pour 100 ; mais elle devient presque insoluble dans ces sels, si elle est abandonnée avec eux 24 heures sous l'eau ou sur le filtre. Il en est de même si elle a été traitée par l'acide acétique en excès.

Dans le lait chauffé, conservé ensuite durant des années, la caséine passe en très grande partie à l'état de protéoses solubles : ce lait ne coagule plus alors par les acides faibles.

CASÉINES VÉGÉTALES

Des caséines végétales s'extrayent des graines de beaucoup de plantes. Ritthausen les a particulièrement étudiées ([2]). On les retire des farines de semences de graminées, rosacées, légumineuses, cucurbitacées, etc.... Dans ce but, ces farines sont lavées d'abord à fond à l'eau salée au 10e pour enlever les albumines et globulines, épuisées par l'alcool à 75 pour 100 qui dissout les *gliadines*, traitées enfin par les solutions alcalines au millième, ou même par les carbonates alcalins ou le sesquicarbonate d'ammoniaque. De ces solutions on précipite les caséines par l'acide acétique très dilué, on les lave au sel marin au 10e, enfin on les soumet à la dialyse.

Ainsi purifiées les caséines végétales constituent des substances insolubles dans l'eau, solubles dans les liqueurs alcalines à 1 ou 2 millièmes, et dans les carbonates et phosphates alcalins d'où les acides affaiblis *et la présure* les reprécipitent. Ces précipités contiennent toujours une dose notable d'acide phosphorique ([3]) que Ritthausen considère comme entrant dans leur constitution. Nous pensons que ce phosphore tient le plus souvent à ce qu'une partie de ces caséines se trouve unie à la nucléine, substance très riche en acide phosphorique, comme on le verra.

Traités par l'acide chlorhydrique à 15 pour 100 en présence d'étain les caséines végétales donnent des glucoprotéines, deux bases $C^6H^{13}Az^3O^2$ et $C^6H^{14}Az^2O^2$, des acides glutamique et aspartique, de la leucine, de la tyrosine, de la phénylalanine.

([2]) Voir Béchamp, *Bull. Soc. Chim.*, (3), t. II ; p. 162.

([2]) Ritthausen (*Zeitsch. f. Chem.*, (2), IV, 528, 541 ; — VI, 126). On a considéré ces substances comme des alcalialbumines dues au traitement que leur faisait subir Ritthausen. Mais les alcalialbumines ne coagulent pas par la présure (voir *Note* 3, page suivante) et ne se dissolvent pas dans les phosphates alcalins.

([3]) Il peut monter à 3,10 pour 100.

Gluten-caséine. — Ritthausen a donné ce nom à la partie principale du gluten, qui reste lorsqu'on l'a épuisé par l'alcool froid affaibli, puis concentré. C'est cette matière élastique résiduaire, insoluble dans l'eau, que Dumas considérait comme analogue à la fibrine animale, mais que sa grande solubilité à froid dans les alcalis à 1 ou 2 millièmes, et la facile précipitation de ses solutions par les acides étendus, ont fait considérer par Ritthausen comme une caséine. On la prépare en épuisant le gluten à l'alcool pour enlever les gliadines, puis dissolvant à froid le résidu dans une lessive de potasse à 1,5 millième. La liqueur trouble qui se forme est traitée par de l'acide acétique faible, et le précipité est lavé à l'eau, à l'alcool froid, puis chaud. La substance ainsi obtenue est insoluble dans l'eau froide ou bouillante ; elle se gonfle et se dissout ensuite dans l'acide acétique ou tartrique un peu concentrés. L'alcool mêlé d'acide acétique la redissout plus facilement. Elle est très soluble dans les alcalis étendus. Soumise à l'action hydratante de l'eau en présence des acides forts, elle donne, outre la leucine et la tyrosine, 5 pour 100 d'acide glutamique et 0,33 d'acide aspartique[1].

Légumine. — Elle existe dans les pois, fèves, lentilles, haricots, en partie à l'état soluble, en partie et surtout à l'état insoluble. On l'extrait par les alcalis très étendus ainsi qu'on a dit plus haut pour le gluten-caséine [2].

Précipitée par l'acide acétique de ses dissolutions dans les alcalis ou dans les sels alcalins, la légumine se dépose en flocons chatoyants, insolubles dans l'eau, l'alcool et l'éther. Des infusions de pois, haricots etc., et en général de ses solutions neutres, elle se coagule à chaud, sans doute en se modifiant et perdant de l'acide carbonique. L'acide acétique faible (mais non CO^2) la précipite; un excès d'acide acétique la redissout.

Elle se dissout sans altération dans les phosphates alcalins. Elle forme des léguminates en tout semblables aux caséates. Le léguminate de chaux insoluble incruste et durcit les légumes lorsqu'on les fait bouillir dans de l'eau trop calcaire.

La légumine des légumineuses est lentement coagulée par la présure.

Amandine. — L'amandine n'est pas une espèce définie; celle des amandes de rosacées est formée de légumine mêlée de *conglutine*. Cette dernière se rencontre surtout dans les graines de légumineuses. Elle

[1] Les propriétés de cette substance, en particulier celle de se dissoudre difficilement et après s'être gonflée, dans l'acide acétique, indiquent qu'elle a été changée en alcalialbumine.

[2] D'après les recherches de Hoppe-Seyler, Weyl, etc., la légumine de Ritthausen serait un produit d'altération par les alcalis de véritables globulines végétales (voir plus loin). Weyl *Zeitsch. physiolog. Chem.*, t. I, 72 n'a trouvé dans les graines des végétaux ni albumines, ni légumine, mais seulement des globulines, et une sorte de myosine dans les pois, la graine de moutarde blanche, les amandes douces, l'avoine.

est plus glutineuse, plus soluble dans l'acide acétique, plus riche en azote que la légumine. Elle paraît se dissoudre dans l'eau salée et dans divers sels neutres. C'est un protéide, une vitelline végétale, sur laquelle nous reviendrons.

HUITIÈME LEÇON

SUBSTANCES ALBUMOÏDES

On a vu (p. 71) que l'on range aujourd'hui dans ce groupe toutes les substances qui, telles que l'osséine, la cartilagéine, la kératine, l'épidermose,... sont incapables, sous l'influence de l'hydratation provoquée par les acides ou les alcalis, de donner de la tyrosine et des glucoprotéines indédoublables. Les albumoïdes sont seulement aptes à former ainsi des acides benzoïque, phénylacétique ou phénylamidopropionique.

Les substances albumoïdes se divisent elles-mêmes en deux sous-groupes : les *substances collagènes* aptes à se transformer sous l'influence d'une longue ébullition avec l'eau en produits solubles, et les *substances kératiniques* qui résistent à cette transformation.

4e FAMILLE : MATIÈRES COLLAGÈNES

Les matières collagènes sont des principes protéiques insolubles, qui, par une longue ébullition à 100° avec l'eau, plus rapidement à 120°, se transforment en produits solubles : gélatine, chondromucoïde, etc., produits que les sels métalliques, à l'exception du sublimé, ne précipitent pas, du moins à chaud, pas plus que le ferrocyanure de potassium acétique, et qui s'unissent au tanin pour donner des corps insolubles et imputrescibles. Les matières collagènes sont digestibles, quoique plus difficilement que les composés albuminiques précédents. Elles ne donnent pas de tyrosine parmi les produits de leurs dédoublements; elles ne rougissent pas à chaud par le réactif de Millon et ne donnent pas la réaction xanthoprotéique.

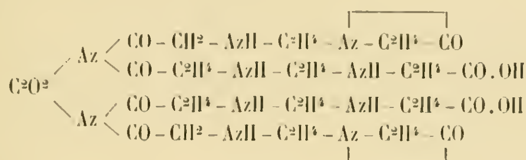
L'*osséine* des os, la *substance fondamentale des cartilages*, ainsi que leurs dérivés solubles immédiats, et, fort éloignées de ces substances, la *gliadine* et la *mucédine* du gluten, que l'on a comparées à la gélatine, forment la famille des collagènes.

Comme termes de passage à la famille des corps kératiniques, nous rapprocherons des corps précédents la *conjonctine* et l'*élastine* qui accompagnent toujours les vrais collagènes dans les tissus, mais qui ne

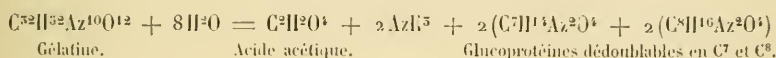
se transforment pas par une longue ébullition dans l'eau (même à 180°) en produits solubles. Ils sont toutefois aptes à se dissoudre lentement sous l'influence des sucs intestinaux.

Tous les collagènes donnent par hydratation de la leucine et du glycocolle.

Les matières collagènes paraissent beaucoup moins complexes que les corps albuminiques. M. Schutzenberger a proposé, pour représenter la constitution de la gélatine, la formule



L'hydratation de la gélatine par la baryte a lieu, en effet, d'après l'équation :



$C^{32}H^{52}Az^{10}O^{12} + 8H^2O = C^2H^2O^4 + 2AzH^3 + 2(C^7H^{14}Az^2O^4) + 2(C^8H^{16}Az^2O^4)$

Gélatine. Acide acétique. Glucoprotéines dédoublables en C^7 et C^8.

OSSÉINE OU COLLAGÈNE; GÉLATINE

Osséine. — L'osséine forme la majeure partie de la trame organique de l'os et des tendons. Elle entre dans la constitution des cartilages, du derme, des membranes muqueuses et séreuses; elle forme la partie principale du tissu connectif interstitiel de la plupart des organes. L'osséine y est mêlée de *conjonctine* qui ne gélatinise pas, dont on parlera plus loin, et d'*élastine* que l'ébullition avec l'eau ne rend pas soluble. On rencontre l'osséine presque pure dans la vessie natatoire des poissons.

Les vertébrés et les céphalopodes donnent de la gélatine par coction avec l'eau et par conséquent contiennent de l'osséine. Les cartilages fournissent aussi une osséine identique ou analogue à celle de l'os.

Pour préparer l'osséine, l'os râpé ou réduit en minces copeaux est lavé à l'alcool et à l'éther, puis épuisé par un long séjour dans de l'acide chlorhydrique étendu. Les phosphates et autres sels terreux se dissolvent graduellement, l'osséine reste et conserve l'apparence de l'os d'où elle provient. On la lave finalement à l'alcool et à l'éther. On peut la préparer aussi avec les tendons finement divisés qu'on lave successivement à l'eau de chaux, à l'eau, à l'acide acétique faible et finalement à l'eau pure. Le résidu constitue le collagène ou osséine.

C'est une substance incolore, translucide et insoluble dans l'eau. Nous

rapprochons ici de sa composition celle de la gélatine qui en dérive :

	Osséine de bœuf.	Tendons purifiés.	Sclérotique purifiée.	Gélatine dérivée de l'ichthyocolle.
Carbone	50,1	50,0	50,0	50,1
Hydrogène	7,1	7,2	7,0	6,6
Azote	18,5	18,4	18,7	18,3
Oxygène / Soufre	24,4	»	»	»

Dans l'osséine le soufre s'élève en moyenne à 0,7 pour 100.

Soumise longtemps à l'action de l'eau bouillante ou surchauffée dans la marmite de Papin, l'osséine se transforme en gélatine, substance soluble de même composition qu'elle, comme l'indique l'analyse.

Les os de poissons et des oiseaux aquatiques, ceux de l'amphioxus, etc., ne donnent pas de gélatine par coction.

L'osséine s'unit avec une très grande avidité aux tanins dont elle prive rapidement et complètement les liqueurs aqueuses, formant avec lui des combinaisons insolubles et imputrescibles qui constituent le cuir.

Elle ne donne pas de glycose, par une ébullition prolongée avec de l'eau acidifiée.

Gélatine. — La gélatine est un isomère soluble, ou plutôt un produit d'hydratation de l'osséine ([1]). Elle s'obtient lorsqu'on traite cette dernière substance par l'eau surchauffée à 120° dans la marmite de Papin. La colle de poisson ou *ichthyocolle* est de la gélatine presque pure préparée par la coction de la vessie natatoire de l'esturgeon.

Pour obtenir la gélatine à l'état de pureté, Hofmeister fait digérer plusieurs jours dans de l'eau froide la gélatine commerciale : les sels s'en vont en grande partie par diffusion; il dissout alors dans l'eau bouillante la matière qui reste et filtre à chaud en recevant dans l'alcool à 90 pour 100 le liquide qui s'écoule. La gélatine se coagule. on la recueille et on la soumet deux ou trois fois au même traitement. Elle ne contient plus que 0,6 pour 100 de cendres formées surtout de phosphate calcaire.

La gélatine est un dérivé très rapproché de l'osséine, elle a la même composition on y trouve seulement moins de soufre (0,15 pour 100).

Mise au contact de l'eau tiède, la gélatine s'y gonfle et en absorbe 40 fois son poids, sans se dissoudre. Elle entre en dissolution dans l'eau chaude et gélatinise par refroidissement : 1 pour 100 suffit pour faire gelée. L'alcool la reprécipite sous forme de flocons incolores qui restent solubles dans l'eau ([2]). Une très faible proportion d'acide ou d'alcalis

([1]) Hofmeister l'aurait retransformée en osséine en la chauffant à l'état sec vers 130°.

([2]) J'ai observé que la liqueur précipitante doit être neutre (et non acide) et son titre définitif alcoolique être de 70 pour 100 pour que la gélatine ne se dissolve plus.

permet à la gélatine de se dissoudre même dans l'alcool étendu et froid. Une solution de gélatine concentrée que l'on fait longtemps bouillir perd la propriété de gélatiniser et se transforme peu à peu (instantanément à 140°) en une substance douée de propriétés très adhésives : c'est la colle forte. D'après Dastre, les chlorures et iodures alcalins de 1 à 10 pour 100 produisent la même transformation.

Les solutions de gélatine dans l'eau pure ou à peine alcalisée ont un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -130$ à 25°, et $[\alpha]_D = -123°$ à 40°. Ce pouvoir s'abaisse à $-112°$ en présence des alcalis ou des acides faibles.

La gélatine se dissout dans les acides acétique ou sulfurique. La solution aqueuse ou glycérinique de gélatine ne se trouble par aucun acide, si ce n'est par le tanin qui donne un composé imputrescible.

La chaux et le phosphate de chaux se dissolvent mieux dans les solutions de gélatine que dans l'eau pure en formant de vraies combinaisons.

Le réactif de Millon la précipite mais la colore à peine à l'ébullition. Le sulfate de cuivre, l'alun, le *ferrocyanure de potassium acétique*, les acétates de plomb, etc., ne précipitent pas ses solutions. Elles sont précipitées par le sous-acétate de plomb ammoniacal, le chlorure mercurique, le chlorure de platine, les acides phosphotungstique et phosphomolybdique acidifiés par les acides minéraux, l'iodomercurate de potassium, l'iodure de potassium ioduré, l'acide picrique, en un mot par les réactifs principaux des alcaloïdes. Tous ces précipités sont solubles dans un excès de gélatine. Additionnées de sulfate de cuivre, puis de potasse, les solutions de gélatine donnent un liquide bleu violet, qui ne précipite pas le phosphate de soude et qui, par une ébullition prolongée, passe au rouge clair sans donner de précipité d'oxydule. Ces mêmes solutions précipitent par saturation au moyen des sels neutres de magnésium ou d'ammonium mêmes quand elles sont un peu altérées par la chaleur et qu'elles ne gélatinisent plus (*O. Nasse*). Ce sont là des caractères qui les différencient des peptones, dont elles se rapprochent singulièrement par la plupart de leurs autres propriétés.

Le suc gastrique peptonise la gélatine qui peut concourir à la nutrition ainsi que je m'en suis assuré. Sa digestion en présence du suc gastrique dédoublerait la gélatine en deux sortes de peptones : la *semiglutine* précipitable par l'alcool à 80° centésimaux et par le chlorure de platine, et l'*hémicolline* non précipitable (*Hofmeister*).

Le bichromate de potasse donne avec la gélatine, en l'*oxydant à la lumière*, une combinaison insoluble. Cette observation a été appliquée à la photographie et à l'héliogravure.

Les solutions de gélatine ou de colle forte ne dialysent pas sensiblement à travers le papier parchemin.

Soumise à l'hydratation en présence de l'eau et de la baryte, la gélatine fournit les produits ordinaires des albuminoïdes : du pyrrol, de l'homopyrrol, C^5H^7Az (sans bases pyridiques ni tyrosine); 20 à 25 pour 100 de *glycocolle*; de l'alanine, de l'acide amidobutyrique et près de 25 pour 100 de leucéines en $C^nH^{2n-1}AzO^2$ ($n = 4$-5 et 6), enfin des acides glutamique et aspartique (*Schutzenberger*).

Sous l'influence des ferments putrides du pancréas, après une digestion de 24 heures à 40 degrés, il se fait des peptones, des acides acétique, butyrique, valérique et carbonique, de la leucine (1,5 pour 100), accompagnée de beaucoup de glycocolle, de l'ammoniaque, de la triméthylamine, pas d'indol, ni de tyrosine mais une base $C^9H^{11}Az$ que Nencki suppose être l'isophényléthylamine $C^6H^5-CH<^{CH^3}_{AzH^2}$

Des produits de la putréfaction de la gélatine en présence des bactéries, Brieger a retiré une grande proportion de *neuridine* $C^5H^{14}Az^2$.

CHONDROMUCOÏDE. — ACIDE CHONDROÏTIQUE

Chondromucoïde [1]. — On admettait autrefois que le cartilage était essentiellement formé d'une substance fondamentale entourant les capsules cartilagineuses, la *cartilagéine* ou *chondrogène*, qui par l'ébullition avec l'eau, se transformait en une substance soluble isomère, la *chondrine*, analogue à la gélatine. Il résulte de travaux de Th. Morner [2] que la substance du cartilage est essentiellement formée de deux parties : l'une *l'osséine*, ou du moins une matière collagène très analogue à l'osséine de l'os, l'autre le *chondromucoïde*, substance protéique principale du cartilage. D'après Schmiedeberg [3] elle résulterait de l'union d'un acide sulfoconjugué, l'*acide chondroïtique* ou *chondroïtine-sulfoné* avec l'osséine précédente. Une partie de cet acide chondroïtique resté à l'état libre, ainsi qu'une substance kératinique qui résiste au traitement successif du cartilage par l'eau bouillante, par les acides et les alcalis, sont les deux autres substances constitutives, mais moins importantes, de ce tissu.

Le *chondromucoïde* en constitue la majeure partie. Pour le préparer on épuise par de l'eau distillée à 40° et durant plusieurs jours le cartilage [4] bien haché. La liqueur contient un mélange de chondromu-

(1) La substance fondamentale du cartilage le *chondromucoïde*, est un véritable protéide analogue à la mucine, se dédoublant par hydratation en gélatine et acide chondroïtique-sulfoné. Il eut donc été logique de l'étudier avec les autres protéides, mais nous n'avons pas voulu ici séparer l'étude de la matière fondamentale du cartilage de celle de l'os.

(2) TH. MORNER (*Maly's Jahresb.*, XVIII, 217).

(3) *Ibid.*, XII, 333.

(4) On recommande plus particulièrement le cartilage des cloisons nasales.

coïde et d'acide chondroïtique. Ce dernier rendant impossible la précipitation du chondromucoïde par les acides, on détruit l'acide chondroïtique en faisant bouillir ces solutions avec de l'acide chlorhydrique à 2 pour 1000; le chondromucoïde se précipite alors.

On peut encore (et cette méthode est plus sûre) mettre les cartilages hyalins des fausses côtes ou de la cloison du nez bien divisés, à digérer quelques semaines à 40° avec de l'acide chlorhydrique à 2 pour 1000. De la gélatine et de l'acide chondroïtique se dissolvent. Le résidu lavé à l'eau est alors traité par une solution de potasse à 1/2 pour 1000. Elle dissout le chondromucoïde et laisse la substance kératinique.

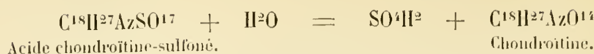
Le chondromucoïde est une substance insoluble dans l'eau, soluble dans les alcalis très affaiblis (1/2 millième) et dans l'eau de chaux, précipitable de ces solutions par l'acide acétique. Sous l'influence des alcalis dilués ou des acides, surtout à chaud, le chondromucoïde est décomposé en alcali-albumines et acide chondroïtique. La même décomposition se produit dès le début dans la digestion pepsique du cartilage. Aussi Schmiedeberg admet-il que le chondromucoïde est une combinaison d'un collagène, d'une sorte d'osséine, avec l'acide chondroïtique.

Acide chondroïtique et ses dérivés. — Par digestion pepsique du cartilage on obtient au bout de 10 à 20 heures une masse pâteuse formée d'une combinaison de peptogélatine et d'acide chondroïtine-sulfoné. Après lavage à l'eau, cette combinaison (*peptochondrine*) se dissout facilement dans l'acide chlorhydrique à 2 ou 3 pour 100. Cette solution filtrée, additionnée d'un peu d'alcool (1/4 de son volume), abandonne des flocons; en les séparant par le filtre et ajoutant un excès d'alcool à la liqueur, on précipite la peptochondrine. En la reprenant par la potasse étendue et précipitant par l'alcool on obtient le chondroïtine-sulfate de potassium.

Pour obtenir l'*acide chondroïtique* on peut aussi traiter le cartilage haché par une lessive de soude à 5 pour 100; elle dissout l'acide chondroïtique libre, et décompose le chondromucoïde en alcali-gélatine, protéoses et acide chondroïtique. La première est éliminée par saturation exacte de la liqueur, les protéoses par un excès de tanin; on filtre, on se débarrasse du tanin par de l'acétate de plomb, de l'excès de plomb par H^2S; enfin on précipite l'acide chondroïtique par l'alcool.

Que l'acide chondroïtique ou chondroïtine-sulfoné ait été obtenu par dédoublement du chondromucoïde du cartilage au moyen des alcalis à 5 pour 100, par les acides affaiblis ou par le suc gastrique, ou bien qu'il provienne de la partie qui paraît exister à l'état libre dans le tissu cartilagineux, il se dédouble partiellement à froid, complètement à chaud, en présence d'eau acidulée d'acide chlorhydrique à 4 ou

5 pour 100, en acide sulfurique et en un dérivé azoté, la *chondroïtine* :



$$C^{18}H^{27}AzSO^{17} + H^2O = SO^4H^2 + C^{18}H^{27}AzO^{14}$$

Acide chondroïtine-sulfoné. Chondroïtine.

Nous voyons apparaître ici, régulièrement dérivé d'une matière albuminoïde, cet acide sulfurique que nous retrouverons, dans l'économie, excrété tantôt à l'état de sulfates, tantôt conjugué aux phénols dans les urines, tantôt sous forme de taurine dans la bile.

Quant à la chondroïtine, c'est un acide azoté gommeux, qui bouilli jusqu'à complète hydratation avec l'acide chlorhydrique étendu se transforme en *une matière alcaloïdique, la chondrosine* $C^{12}H^{22}AzO^{11}$, *réduisant le réactif cupropotassique*. Elle se forme suivant l'équation :



$$C^{18}H^{27}AzO^{14} + 3\,H^2O = C^{12}H^{22}AzO^{11} + 3\,C^2H^4O^2$$

Chondroïtine. Chondrosine. Acide acétique.

A son tour sous l'influence d'une hydratation encore plus avancée, que provoquent à chaud les alcalis étendus, la chondrosine se transforme en acides divers parmi lesquels l'acide glycuronique $C^6H^{10}O^7$ (qui se rattache au glucose par remplacement de H^2 par O) et une base nouvelle la *glycosamine* $C^6H^{11}(AzH^2)O^5$ qui est un glycose amidé que les alcalis altèrent rapidement :



$$C^{12}H^{21}AzO^{11} + H^2O = C^6H^{10}O^7 + C^6H^{13}AzO^5$$

Chondrosine. Acide glycuronique. Glycosamine.

Il existe dans la carapace des articulés une substance sur laquelle nous reviendrons, la *chitine*, qui se rapproche beaucoup de la *chondrine* par ses propriétés générales, et qui, lorsqu'on la fait bouillir avec de l'acide chlorhydrique assez concentré, se transforme en acide acétique et en cette même *glycosamine* $C^6H^{13}AzO^5$ [1]. Il paraît donc y avoir une réelle analogie de constitution entre la substance fondamentale du cartilage et la chitine.

Cette transformation d'un albuminoïde naturel, le chondromucoïde en acide sulfurique, chondrosine (corps alcaloïdique), acide glycuronique et glycosamine, ces derniers dérivant immédiatement du glycose, est l'un des exemples les plus typiques que l'on puisse citer des dédoublements successifs des albuminoïdes, *par simple hydratation*, en une série de produits de désassimilation des plus remarquables, tels qu'on les constate, sans pouvoir toujours suivre le mécanisme de leur genèse, dans l'économie végétale et animale.

(1) La matière qui constitue la partie fondamentale de la vésicule des échinocoques doit aussi en être rapprochée Elle est formée d'un principe très analogue à la chondrine, mais moins riche qu'elle en azote : on lui a donné le nom d'*hyaline*. Bouillie avec les acides, elle laisse la moitié de son poids d'un sucre fermentescible.

En chauffant le cartilage bien décalcifié aux acides, avec la baryte et l'eau à 180°, MM. Schutzenberger et Bourgeois l'ont dédoublé en acides amidés $C^nH^{2n+1}AzO^2$, ne contenant pas de glycocolle, et en un mélange formé pour une forte proportion des leucéines $C^6H^{11}AzO^2$ et $C^5H^9AzO^2$ et d'amides en $C^nH^{2n-1}AzO^4$. L'ammoniaque et l'acide oxalique qui se produisent en même temps sont accompagnés d'une quantité d'acide acétique triple de celle qu'on obtient avec la gélatine ; nouveau rapprochement avec la chitine, qui donne le même acide gras en s'hydratant.

ÉLASTINE

L'élastine ou élasticine est la substance fondamentale des fibres du tissu élastique : le ligament cervical des quadrupèdes, les ligaments jaunes intervertébraux, en sont principalement formés. Les fibres élastiques se rencontrent aussi dans le tissu conjonctif, le derme, les os, les aponévroses, etc., associés à l'osséine et à la conjonctine. Elle abonde dans la tunique moyenne des artères. L'enveloppe des œufs de reptiles paraît aussi principalement formée d'élastine.

Pour la préparer, après avoir échaudé à l'eau bouillante et raclé le ligament cervical du veau, on le divise en fibres aussi fines que possible, on le fait digérer avec de l'alcool chaud, puis bouillir longtemps et successivement avec de l'eau, de la potasse à 1 pour 100 et de l'acide acétique à 10 pour 100 ; on laisse ensuite digérer à froid avec de l'acide chlorhydrique (1 partie pour 20 d'eau), on fait bouillir de nouveau avec de l'eau, on épuise à l'alcool à 95° centésimaux, enfin à l'éther. On obtient finalement une substance jaunâtre exempte de soufre, renfermant encore un peu de cendres (*Horbaczewski*). Elle répond à la composition suivante :

	Ligament cervical.		*Enveloppe des œufs de serpents.*
Carbone.	55,46	54,22	54,68
Hydrogène.	7,41	6,99	7,24
Azote.	16,19	16,74	16,37
Oxygène.	»	»	»
	Müller.	*Horbaczewski* (Moyenne de 9 analyses)	*Hilger.*

L'élastine est insoluble dans l'eau froide ou chaude, dans l'acide acétique, l'ammoniaque, la liqueur cuproammoniacale. Longtemps chauffée avec de l'eau, elle donne une solution brune que le tanin précipite. Elle se dissout, mais en se décomposant, dans les solutions d'alcalis au dixième, lentement à chaud, plus rapidement si les solutions sont concentrées, ainsi que dans les acides sulfurique et nitrique froids.

L'élastine n'est pas sensiblement altérée par l'acide chlorhydrique de

1,5 à 10 pour 1000. Elle est un peu digestible : sous l'action de la pepsine acidulée, elle se change en *hémiélastine* et *élastine-peptone* (*Horbaczewski*). Ce sont là des espèces de peptones ou protéoses (*Chittenden*).

D'après Horbaczewski, l'élastine bouillie avec l'acide chlorhydrique un peu concentré et le chlorure d'étain, se dissout complètement, sans donner d'acides gras, et se transforme en glycocolle, butalanine, leucine (abondante), leucéines et trace de tyrosine ; il ne se fait ni acide sulfhydrique, ni acide glutamique que l'osséine et le cartilage produisent dans ces conditions. La putréfaction de l'élastine donne naissance aux acides butyrique et valérique, au glycocolle, à la leucine, mais pas à la tyrosine, au phénol ni à l'indol.

5e FAMILLE : MATIÈRES CORNÉES ou KÉRATINES

Les matières qui constituent cette famille sont d'apparences diverses, cornées, molles ou élastiques, mais insolubles dans l'eau qui les gonfle difficilement, même à 100°. La chaleur humide leur communique à toutes une certaine plasticité. Elles ne se dissolvent ni dans les acides étendus, ni dans les carbonates alcalins. Elles sont imputrescibles et indigestibles.

La plupart des kératines humectées ou bouillies avec de l'eau perdent une partie de leur soufre à l'état d'hydrogène sulfuré (la matière des cheveux exceptée). Traitées par les alcalis assez concentrés, elles se dédoublent en alcalialbumines, hémialbumoses et peptones. Elles fournissent de la tyrosine par une hydratation plus avancée.

La *kératine* de l'épiderme, la *conjonctine* du tissu conjonctif, la *séricine* de la soie, la *spongine* et la *conchioline* des éponges et des coquillages, etc., doivent être classées dans cette famille. Il faut y joindre la *substance amyloïde*, qui s'en rapproche beaucoup mais qui n'apparaît qu'anormalement dans nos tissus.

CONJONCTINE

Le derme des mammifères, la membrane muqueuse de l'intestin, la peau des oiseaux et des reptiles, les aponévroses, etc., sont formés d'un réseau de tissu conjonctif contenant une substance, analogue à l'osséine, qui se dissout dans l'eau bouillante en donnant une véritable gélatine. Lorsqu'on a tout à fait épuisé ces divers produits par coction à l'eau, il reste un résidu insoluble conservant l'apparence du tissu primitif, mais s'écrasant entre les doigts. C'est la conjonctine impure ; elle est mélangée

de quelques fibres élastiques, et de bulbes pilifères lorsqu'on est parti du derme qui sert généralement à la préparer.

La conjonctine est spéciale au tissu conjonctif où elle a été signalée par Müntz. C'est une matière insoluble dans l'eau et qu'on ne peut transformer en gélatine ni en chondrine dans la marmite de Papin. Elle peut être obtenue à l'état de pureté grâce à la propriété qu'elle possède de se dissoudre dans les solutions zinco- ou cupro-ammoniacales préparées en oxydant à l'air, en présence d'ammoniaque, les métaux correspondants (1). On traite donc par la liqueur cupro-ammoniacale le derme bouilli épuisé à l'eau et lavé, et l'on précipite ensuite la *conjonctine* par l'acide acétique. Les flocons qui se déposent retiennent un peu d'oxyde métallique Il faut pour les purifier les redissoudre dans l'ammoniaque et les reprécipiter.

Cette substance répond à la composition : C = 54,5 ; H = 6,8 ; Az = 14,4. Elle se rapproche du chondromucoïde (p. 110) par son *pourcent* d'azote, de l'osséine par son *pourcent* de carbone ; de la cellulose par quelques-unes de ses propriétés.

L'acide sulfurique transforme la conjonctine en glycocolle ; la potasse ne paraît donner avec elle ni leucine, ni tyrosine.

KÉRATINE OU ÉPIDERMOSE; — NÉVROKÉRATINE

Kératine. — La kératine forme la masse principale des cellules superficielles de l'épiderme, des ongles, des sabots des solipèdes, des cornes de ruminants, des carapaces et écailles de reptiles, des cheveux et poils, des plumes d'oiseaux, de la laine, de la membrane coquillière de l'œuf.

On la prépare, en général, avec la corne (2). On la râpe ou on la triture, puis on la fait successivement bouillir avec de l'eau contenant 10 pour 100 de carbonate de soude, avec de l'eau acidulée, de l'alcool et de l'éther. On enlève ainsi une partie des corps minéraux, des graisses et même du soufre. Toutefois il est difficile d'affirmer l'homogénéité du résidu. Il semble, du reste, d'après leur composition, qu'il faut distinguer entre les kératines d'origines diverses.

On peut aussi soumettre les matières kératiniques râpées à l'action du suc gastrique qui dissout tout, sauf les graisses, les kératines et les nucléines; en reprenant par la soude à 2 pour 100, pour enlever les nucléines, et lavant à l'éther pour séparer les graisses, la kératine reste comme résidu.

(1) On verra que la séricine de la soie est soluble dans ces mêmes réactifs.

(2) Les matières cornées telles que sabots de cheval, cornes de bœuf, écaille, etc., sont aptes, après trempage à l'eau chaude, à s'aplatir et à se mouler lorsqu'on les comprime à chaud dans des presses spéciales. La matière prend ainsi une sorte de fluidité, elle est à demi fondue.

Voici sa composition :

	Épiderme de la plante des pieds.	Corne de vache.	Membrane coquillière de l'œuf.	Cheveux.	Ongles.
Carbone	51,0	51,0	49,78	50,0	50,5
Hydrogène	6,8	6,8	6,64	6,7	6,9
Azote	17,2	16,6	16,43	17,9	17,3
Soufre	0,74	5,0	4,25	5,0	3,2
	(*Scherer.*)	(*Schlossberger.*)	(*Lindwall.*)	(*Scherer.*)	(*Mülder.*)

Ces analyses montrent : 1° que toutes les substances cornées, épidermiques ou pileuses, sont loin d'avoir la même composition ; 2° qu'elles sont toutes très riches en azote ; 3° que la quantité de soufre y est particulièrement élevée, surtout dans la corne et les cheveux. Les poils roux en renferment jusqu'à 8,3 pour 100 ; en revanche, la laine blanche de mouton n'en contient que 0,87. L'incinération laisse 1,5 centième de cendres formées de phosphates terreux et de sulfates, auxquels il faut ajouter, pour les cheveux et les plumes, un peu de fer et de silice.

L'eau bouillante, surtout acidifiée d'acide acétique, gonfle la kératine sans la dissoudre. Mais à 140-150°, elle la transforme lentement en un liquide tenant en suspension une matière solide blanchâtre. La liqueur filtrée ne gélatinise pas. L'acide acétique précipite cette solution et en dégage de l'hydrogène sulfuré. Le ferrocyanure de potassium acétique y fait naître un précipité soluble dans un excès d'acide.

Par une longue ébullition avec l'acide sulfurique étendu ou les alcalis, la kératine se transforme, entre autres produits, en leucine, tyrosine (4 pour 100) et acides gras accompagnés d'un peu d'acide aspartique.

La corne n'est que difficilement et très lentement attaquée par les solutions bouillantes de carbonates alcalins. Elle se dissout dans l'acide acétique cristallisable.

Névro-kératine. — Une substance très analogue à la kératine, très résistante aux réactifs, forme le cylindre-axe des nerfs et se rencontre aussi dans les parties grises du cerveau et dans la rétine. La névrokératine reste comme résidu du tissu nerveux épuisé par tous les dissolvants, par les sucs digestifs, les acides et les alcalis à 2 pour 1000 (1).

FIBROÏNE — SPONGINE

Fibroïne. — La fibroïne est la matière principale de la soie. Elle ressemble beaucoup à la spongine des éponges et à la conjonctine. Pour la préparer, on fait digérer la soie grège durant vingt heures dans une

(1) Ewald et Kühne, *Jahresb. d. Tierchem.*, t. VII ; p. 302.

lessive de soude froide à 5 pour 100; on la lave ensuite à l'eau, puis on la met à tremper dans l'acide chlorhydrique au vingtième; enfin après nouveau lavage, on épuise la soie à l'alcool et à l'éther. On la débarrasse ainsi d'albumine, de graisses, de résines et de matières azotées diverses. Il reste en fibroïne 50 pour 100 environ du poids primitif de la soie(1).

C'est une substance formée de fibres blanches d'apparence soyeuse, moins résistantes que la soie brute. Elle se boursoufle quand on la chauffe et brûle en répandant l'odeur de corne brûlée.

La fibroïne est insoluble dans les dissolvants neutres, dans l'ammoniaque, les alcalis et l'acide acétique étendus. Mais elle se dissout dans les acides forts et les alcalis assez concentrés et s'en dépose sous forme d'un précipité paraissant en partie altéré.

Par une longue ébullition avec les acides moyennement étendus ou la baryte, la fibroïne donne de la leucine, du glycocolle, de l'alanine, et 5 pour 100 de tyrosine, sans acide aspartique, ni acide glutamique.

Elle se dissout dans les liqueurs cupro- et zinco-ammoniacales d'où la précipitent les acides faibles. Le chlorure de zinc basique dissout, même à froid, beaucoup de fibroïne. En étendant cette liqueur d'eau chlorhydrique, on peut la dialyser : il reste une sorte d'empois.

La fibroïne renferme : $C = 48.8$; $H = 6.2$; $Az = 19.0$; $O = 26$ pour 100. Elle ne contient pas de soufre et laisse à l'incinération environ 0,3 pour 100 de cendres composées de phosphates, chlorures et sulfates terreux, avec un peu de fer et d'alumine(2).

Spongine. — C'est la substance organique fondamentale des éponges. On l'avait crue identique à la fibroïne; mais Staedeler a montré qu'en se dédoublant sous l'influence des acides, elle donne de la leucine et du glycocolle, sans *tyrosine*. Elle en diffère aussi par son insolubilité dans les liqueurs cupro-ammoniacales. Elle laisse, lorsqu'on l'incinère,

(1) Les fils d'araignée en sont principalement formés.

(2) **Séricine.** — Lorsqu'on traite la soie par l'eau à la marmite de Papin la séricine qui accompagne la fibroïne se dissout. La liqueur gélatinise à froid. On précipite la séricine par le sous-acétate de plomb et l'on décompose le précipité par l'hydrogène sulfuré; on ajoute alors un peu d'alcool pour favoriser le dépôt de sulfure de plomb qui reste, on filtre et l'on précipite enfin la séricine par un excès d'alcool. Ainsi préparée, elle forme des flocons blancs, qui se dissolvent dans l'eau bouillante et gélatinisent par refroidissement. La solution de séricine est précipitée par le tanin, l'alcool, l'acétate basique de plomb, le nitrate mercureux, le chlore, la plupart des sels des métaux lourds, ainsi que par le sulfate d'alumine. Ces précipités se redissolvent dans un excès du réactif. La solution acétique de séricine donne par le cyanure jaune de potassium un précipité verdâtre.

Cette substance répond à la composition $C = 44.5$; $H = 6.2$; $Az = 18.5$; $O = 31.2$ que représente bien la formule $C^{15}H^{25}Az^{5}O^{8}$ (*Cramer*). Il est permis de douter qu'elle soit de nature albuminoïde. Lorsqu'on fait bouillir la séricine avec les acides minéraux moyennement étendus, elle donne, indépendamment de la leucine et de la tyrosine, un acide amidé cristallisable répondant à la formule $C^{3}H^{7}AzO^{3}$: c'est la *séricoïne*. Ce corps représente de l'acide chlorolactique $CH^{2}Cl - CH(OH) - CO^{2}H$ où le chlore aurait été remplacé par l'amidogène, soit : $CH^{2} \cdot AzH^{2} \cdot CH(OH) \cdot CO^{2}H$ (*Cramer. J. fur prakt. Chem.*, XCVI. 76).

beaucoup de silice mêlée d'iodures alcalins. Soumise à l'action du suc gastrique, elle forme des espèces de peptones, mais qui ne donnent pas la réaction du biuret.

La préparation de la spongine se fait comme celle de la fibroïne. D'après Poselt, elle contient pour cent :

$$C = 48{,}70;\quad H = 6{,}35;\quad Az = 16{,}40.$$

Le traitement barytique, conformément à la méthode de P. Schutzenberger, a donné pour 100 de spongine : azote ammoniacal 4,21 ; acide carbonique 3,90; acide oxalique 5,54; acide acétique 3,64; résidu fixe 96. L'analyse de ce résidu fixe montre qu'il est formé de leucine, de butalanine, de glycalanine $C^5H^{12}Az^2O^4$, d'un acide hydroprotéique $C^9H^{18}Az^2O^5$ et d'une trace de tyrosine [1].

SUBSTANCE AMYLOÏDE

Beaucoup de tissus, le foie, la rate, les reins, etc., peuvent subir une dégénérescence qui consiste dans le dépôt d'une substance blanchâtre à éclat cireux envahissant les cellules et formant par places des blocs irrégulièrement arrondis en couches concentriques rappelant les grains d'amidon. Lorsqu'on l'humecte d'eau iodée, surtout si l'on a préalablement touché les coupes avec un peu d'acide sulfurique moyennement concentré, elle se colore en brun ou en violet sale, quelquefois en violet. Le violet d'aniline teint en rouge les blocs amyloïdes.

Pour l'obtenir à l'état de pureté, on prend le foie ou la rate ainsi dégénérés qu'on pulvérise et fait passer à travers un tamis; on lave la pulpe à l'eau froide et l'on chauffe avec de l'eau à 120° pour liquéfier et gélatiniser les substances collagènes. On filtre à chaud et l'on épuise le résidu par l'alcool à 40° centésimaux bouillant qui enlève les graisses et la cholestérine. On met la matière résiduelle en suspension dans de l'eau acidulée à 2 millièmes et on la fait digérer avec de la pepsine. Enfin on lave le produit insoluble avec du carbonate sodique à 2 pour 100. La matière amyloïde reste mêlée d'un peu de tissu connectif.

Les acides étendus ne dissolvent pas la matière amyloïde ; une longue ébullition à l'eau acidifiée ne donne pas avec elle de glycose, mais bien de la leucine et de la tyrosine. L'acide chlorhydrique fort la dissout en la transformant en syntonine. Les alcalis et l'ammoniaque la dissolvent également en la décomposant. Elle a pour composition :

$$C = 53{,}6;\quad H = 7{,}0;\quad Az = 15{,}0;\quad S = 1{,}3,$$

nombres qui coïncident bien avec ceux des matières albuminoïdes pro-

[1] Zalacostas. *Compt. Rend.*, CVII, 252.

prement dites, et qui l'éloignent de la kératine. Toutefois, sa propriété d'être insoluble dans l'eau froide ou chaude, même en présence des acides et des carbonates alcalins, aussi bien que son indigestibilité, doivent la faire rapprocher des matières kératiniques.

NEUVIÈME LEÇON

PROTÉIDES

Les *protéides* se rattachent aux principes albuminiques proprement dits. Elles résultent de l'union d'une substance albuminoïde à un groupe plus simple, le plus souvent azoté ou phosphoré. Leur dédoublement dans ces deux parties constitutives de la molécule se fait aisément par hydratation sous l'influence des acides ou des bases étendues, souvent à la température ordinaire.

On peut diviser les protéides, d'après la nature variable de leurs produits de dédoublement, en 4 groupes.

1° Les *vitellines* que l'on trouve généralement dans les protoplasmas des cellules et dans le jaune d'œuf. Elles donnent en s'hydrolysant une substance albuminoïde et une lécithine.

2° Les *nucléo-albumines* qui se rencontrent dans les noyaux cellulaires. Elles se dédoublent semblablement en matières albuminoïdes et substance azotée et phosphorée complexe, les *nucléines* ou *paranucléines*.

3° Les *hémoglobines hémocyanine*, et corps analogues, qui donnent par leur premier degré d'hydratation une matière albuminoïde et une substance azotée ferrugineuse ou *cuprique*.

4° Les *mucoïdes* (*mucines*, *chondromucoïdes* et *membranines*) qui en s'hydratant se dissocient en albumines et hydrates de carbone ou dérivés directs de ces hydrates.

On pourrait ajouter une 5e famille comprenant la *thyroprotéide*, type nouveau et unique que l'on trouve dans la glande thyroïde et qu'on décrira à propos de cette glande : c'est une substance qui se dédouble en une globuline et un composé mal défini très riche en iode.

6e FAMILLE : VITELLINES

Les *vitellines*, signalées pour la première fois par Denis, s'extrayent le plus souvent du vitellus des œufs d'oiseaux, de reptiles ou de poissons. Leur caractéristique est leur dédoublement facile par l'eau chaude, la digestion, les acides, etc., en matières albuminoïdes et lécithines.

Pour obtenir la vitelline de l'œuf, on épuise le jaune d'œuf d'oiseau en l'agitant à plusieurs reprises avec un mélange d'eau et d'éther tant que celui-ci se colore; on dissout le résidu resté insoluble dans une solution de sel marin à 6 pour 100 qui laisse indissoute la *nucléo-albumine* et s'empare de la vitelline, et l'on précipite cette substance de sa solution salée en l'étendant d'eau ou par dialyse, et mieux encore par addition de sulfate de magnésie (¹).

Sous l'influence de l'eau chaude, la vitelline ne tarde pas à se dédoubler en un mélange de 25 pour 100 de lécithine et 75 pour 100 d'une matière albuminoïde qui n'est autre que l'ancienne *vitelline* de Dumas.

La vitelline de Denis ou de Weyl est insoluble par elle-même, facilement soluble dans les liqueurs salées d'où un excès de chlorure de sodium ne la précipite pas, mais dont la sépare le sulfate de magnésie. Elle est précipitable par l'eau en excès de ses solutions salines. Laissée longtemps en contact avec ces solutions, elle finit par se changer en alcalialbumine.

La digestion pepsique des solutions salées de vitelline donne un peu de nucléine. Il est donc probable qu'elle est mélangée d'une faible quantité de nucléoalbumine, légèrement soluble dans le sel marin étendu.

Les acides acétique et chlorhydrique affaiblis coagulent la vitelline; un excès de ces acides (2 pour 1000) la redissout; mais, dans ce cas, elle ne tarde pas à se dédoubler en lécithine et albumine, laquelle passe à son tour à l'état de syntonine si l'acide employé est minéral.

La solution salée de vitelline additionnée d'une trace d'alcali se coagule par l'alcool ou par la chaleur à 70-74° (*Denis*).

La vitelline est soluble dans les alcalis faibles, *ainsi que dans leurs carbonates*, d'où la précipitent les acides, même l'acide carbonique.

L'acide sulfurique étendu et bouillant donne de l'acide aspartique.

L'*ichtine*, l'*ichtidine*, l'*ichtuline* et l'*émydine*, corps cristallisés des œufs de poisson et de tortue, paraissent être très rapprochés de la vitelline. L'*ichtuline* se prépare avec les œufs de poisson (*carpe*). On les triture avec du sable et on les épuise à l'éther aqueux. La partie aqueuse est filtrée, étendue d'eau est précipitée par l'acide carbonique. Le précipité d'*itchtuline* est lavé à l'eau, à l'alcool et à l'éther. C'est une poudre blanche contenant pour 100 parties

$$C = 53,52;\ H = 7,71;\ Az = 15,64;\ S = 0,41;\ P = 0,43;\ Fe = 0,10.$$

Elle est soluble dans les alcalis et les acides étendus, dans les solu-

(¹) Denis, *Mémoire sur le sang*, p. 185, Paris, 1859, et *Études sur les substances albuminoïdes*, Paris, 1859. Cette préparation attribuée à tort à Hoppe-Seyler et à Weyl est entièrement de Denis. L'observation fondamentale et qui s'est si heureusement généralisée de la solubilité des globulines dans les solutions de sel marin est de Berzelius, de Gannal et de Denis.

tions diluées de sel marin, les sulfates et phosphates de soude, le sulfate de magnésie. Un excès de sel la précipite surtout en présence de l'acide carbonique. Soumise à la digestion gastrique, elle donne de la paranucléine, des acides gras, de l'acide phosphoglycérique et un sucre réducteur ([1]).

VITELLINES VÉGÉTALES OU CONGLUTINES

On rencontre dans quelques végétaux (le fruit de la noix de Para, les graines de ricin et de lupin bleu, la pellicule des pommes de terre, etc.), des corpuscules ténus, arrondis, formés d'une enveloppe et d'un contenu albumineux, renfermant quelquefois des cristaux. On leur a donné le nom impropre de *corpuscules d'aleurone* ou de *granules de protéine*. Les cristaux tétraédriques, cubiques, rhomboédriques d'aleurone sont formés d'une substance douée de propriétés et d'une composition très analogue à celle de la vitelline de l'œuf. Mais, comme on l'a déjà dit, il est aussi des grains d'aleurone qui sont de la nature des globulines ([2]).

Pour obtenir la vitelline végétale, les noix de Para décortiquées, les graines de courge, de ricin, de chanvre, etc., réduites en poudre assez grossière, sont soumise à la lévigation à l'aide d'huile. Les granules de protéine se précipitent au fond des liqueurs qu'on décante sur un tamis à mailles fines. On les débarrasse de l'huile par l'éther de pétrole, puis avec l'éther ordinaire, et l'on reprend le résidu insoluble par une solution de sel marin à 10 pour 100. Le liquide filtré après 12 heures est neutralisé par quelques gouttes d'ammoniaque et saturé par du sel marin en poudre destiné à insolubiliser une petite proportion de matière albuminoïde que l'on sépare par le filtre. On précipite alors par un excès d'eau la matière albuminoïde principale. Après lavage, on peut la faire cristalliser en la redissolvant grâce à différents sels neutres (sel marin, sulfate de magnésie, sel ammoniac, nitrate, acétate, phosphate de sodium, chlorures terreux, etc.). On se sert le plus généralement de sel marin à 20 pour 100; on filtre, on ajoute de l'eau à cette solution jusqu'à ce qu'elle se trouble, on réchauffe vers 40° et, par refroidissement, on obtient enfin la matière à l'état cristallisé.

Voici quelques analyses de ces cristaux ; elles sont dues à Ritthausen ([3]).

([1]) *Bull. Soc. Chim.*, (3), t. VIII : p. 282. On voit que cette substance est intermédiaire entre les vitellines, les nucléines et les mucines.

([2]) Voir à ce sujet Vines. *Proceed. roy. Soc.*, t. XXVIII, p. 218 ; t. XXX, p. 387 et t. XXXI, p. 62. — Maschke. *J. für prakt. Chem.*, t. LXXIV ; p. 436. — Weyl. *Pflüger's. Arch.*, t. XII : p. 635. — Schmiedeberg. *Zeitsch. physiol. Chem.*, t. I : p. 205.

([3]) *Bull. Soc. Chim.*, XXXVI, 640 ; XXXVIII, 40.

	VITELLINES OU CONGLUTINES.			
	Courge.	Chanvre.	Ricin.	Amandes douces.
	—	—	—	—
Carbone.	51,52	50,98	50,88	50,57
Hydrogène. . . .	7,01	6,92	6,98	6,88
Azote	19,22	18,73	18,57	18,63
Soufre	1,07	0,82	0,77	0,51
Oxygène.	21,00	»	»	23,41
Cendres	0,18 (Fer, magnésie, chaux, trace de cuivre, etc.)			

La vitelline de la noix de Paris donne un sel de chaux cristallisé contenant 1,09 CaO, ce qui porte à 5040 le poids moléculaire de cet albuminoïde.

Les solutions dans le sel marin au dixième des vitellines végétales se coagulent vers 74° comme celles du jaune d'œuf.

Les propriétés des globulines cristallisées en octaèdres du ricin, du chanvre et de la courge sont identiques ; le sésame donne aussi un albuminoïde octaédrique, mais un peu différent. L'amandine extraite des amandes des rosacées et de quelques céréales, telles que l'avoine, paraît être, ainsi qu'on l'a déjà dit (p. 105), un mélange de conglutine et de caséines végétales. Elle est remarquable par sa faible quantité de soufre.

Il existe aussi dans les pommes de terre une sorte de vitelline. Leur pulpe lavée à l'eau et traitée par une solution de sel marin au dixième dissout une substance albuminoïde que précipite un excès du même sel.

La conglutine donne une forte proportion d'acides glutamique et aspartique par ébullition en présence d'eau additionnée d'acides minéraux.

La solubilité des vitellines végétales dans les chlorures alcalins, dans les solutions alcalines faibles, dans le carbonate de soude à 1 pour 100, leur précipitation par l'acide acétique faible ainsi que par l'acide carbonique, les rapprochent singulièrement des vitellines d'œufs d'oiseaux.

7e FAMILLE : **NUCLÉOALBUMINES**

Les nucléoalbumines sont ces substances qui se dédoublent en albuminoïdes divers (le plus souvent *globulines*) et en *nucléines*, elles-mêmes variables, ainsi qu'on va le voir [1]. Elles se rencontrent surtout dans le noyau des jeunes cellules animales ou végétales, les pollens, les globules blancs, les microbes, le lait, etc.

Ce sont des substances insolubles et gonflables dans l'eau, à la façon de l'amidon, peu solubles dans les solutions salines neutres diluées,

[1] Ce nom de *nucléine* est quelquefois donné à tort aux nucléoalbumines. Dans ce cas les auteurs donnent le nom de *paranucléine* au produit de décomposition riche en phosphore et inattaquable au suc gastrique que nous nommons *nucléine*.

solubles dans les solutions alcalines très étendues. Ses solutions *neutres* sont un peu visqueuses; elles ne coagulent pas à chaud.

On peut les extraire de beaucoup de tissus (spécialement des tissus glandulaires) en hachant ceux-ci, les lavant à l'eau, puis à l'eau salée au 10e, traitant le résidu par une solution à 5 pour 100 de carbonate sodique, enfin précipitant la liqueur filtrée par l'acide acétique.

Soumises à l'action du suc gastrique ou de la pepsine chlorhydrique, les nucléoalbumines se dissocient; il se fait, d'une part, les dérivés de digestion pepsique de l'albuminoïde correspondant à cette nucléoalbumide, de l'autre, il se dépose un précipité phosphoré, insoluble dans les acides, soluble dans les alcalis, formé de *nucléines*, variables suivant les cas.

Nucléines. — On retire les nucléines principalement du pus, du jaune d'œuf, de la laitance de poisson, du sperme des mammifères, du lait, du cerveau, des globules du sang, de la levure, des diverses glandes, etc. Nous allons décrire leur extraction du jaune d'œuf, du lait et de la levure, matières premières que l'on a toujours à sa disposition.

(*a*). *Avec le jaune d'œuf ou la laitance de poisson.* — On épuise le jaune d'œuf à l'éther, puis à l'alcool bouillant; on le traite ensuite par une solution d'acide chlorhydrique froid à 8 millièmes, jusqu'à ce que la liqueur filtrée ne précipite plus par le ferrocyanure de potassium acétique. On enlève ainsi la vitelline et les substances analogues (1). Le résidu est broyé et délayé dans l'acide chlorhydrique dilué à 4 pour 1000, lavé par lévigation, enfin traité par de la soude faible et froide en très léger excès. On jette sur un filtre, et l'on précipite la liqueur à mesure qu'elle passe claire en ajoutant volume égal d'alcool avec un peu d'acide chlorhydrique. La nucléine se dépose. On la laisse au contact de l'alcool fort durant plusieurs jours pour la rendre entièrement insoluble.

(*b*). *Avec le lait.* — Du fromage blanc (2) est broyé avec de l'éther pour le débarrasser de ses corps gras, puis soumis à la digestion artificielle avec de la pepsine et de l'acide chlorhydrique à 4 millièmes et à 40°. Le résidu insoluble de cette digestion est lavé à l'eau chaude, puis dissous dans une solution de carbonate sodique à 1 pour 100 et précipité après filtration par l'acide chlorhydrique faible. La nucléine qui se sépare est lavée à l'eau alcoolisée, à l'alcool et à l'éther (3). Le fromage blanc fournit environ 2 millièmes de nucléine.

(*c*). *Avec la levure.* — On délaye la levure de bière dans l'eau et

(1) Ainsi que la protamine $C^9H^{21}Az^5O^3$, dans le cas de la laitance.

(2) Il est surtout formé de caséine et de beurre. On a vu (p. 101) qu'une partie assez faible de cette caséine paraît unie à la nucléine à l'état de nucléocaséine.

(3) D'après Lubavine, les dernières parties précipitées sont exemptes de phosphore et doivent être mises à part.

on la lave à deux ou trois reprises par décantation ; on introduit alors la boue de levure dans de l'acide chlorhydrique à 4 millièmes et, après quelques instants, on ajoute un petit excès de soude ; on filtre aussitôt sur de bon papier rapide, en faisant couler le liquide dans de l'acide chlorhydrique étendu ; on lave par décantation le précipité tombé au fond du vase, on le délaye dans l'acide chlorhydrique étendu, on le jette sur un filtre et le lave à l'eau et à l'alcool bouillant, enfin on le sèche dans le vide. Voici la composition centésimale de ces nucléines :

	Nucléine de la laitance.	Nucléine du jaune d'œuf.	Nucléine du lait.	Nucléine de la levure.	Nucléine du cerveau.
Carbone	36,1	42,11	48,5	40,8	50,5
Hydrogène	5,1	6,08	7,1	5,4	7,8
Azote	13,1	14,33	13,3	16,0	13,2
Phosphore [1]	9,6	5,19	4,6	6,2	2,1
Soufre	»	0,55	»	0,38	»
	(*Miescher.*)	(*Bunge.*)	(*Lubavine.*)	(*Kossel.*)	(*Miescher.*)

On voit que les nucléines n'ont pas la composition des albuminoïdes ordinaires. Miescher donne à la nucléine des spermatozoïdes la formule $C^{29}H^{49}Az^{9}P^{3}O^{22}$.

Fraîchement précipitées, les nucléines sont amorphes, blanches, légèrement solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool même étendu et chaud, ainsi que dans les acides faibles. Elles se gonflent dans les solutions de sel marin. Elles présentent une réaction franchement acide et décomposent les carbonates. Elles se dissolvent facilement dans les carbonate, phosphate et acétate de soude, mieux encore dans les alcalis et l'ammoniaque qu'elles saturent. Le carmin ammoniacal les colore en rouge ; l'iode en jaune d'une façon très stable.

Lorsqu'on les précipite de leurs solutions alcalines par les acides étendus et froids, elles ne perdent pas d'acide phosphorique ; mais par l'eau bouillante ou par les acides étendus et chauds, ou par ces acides froids et concentrés, elles se décomposent en donnant de l'acide métaphosphorique et des bases xanthiques diverses (adénine, xanthine, guanine, etc...) qu'on étudiera plus loin.

Lorsqu'on chauffe les nucléines avec les alcalis ou les acides moyennement concentrés on obtient les acides nucléiniques (voir plus bas) ; une partie se dissocie en donnant des produits qui paraissent se rapprocher des dérivés directs des matières albuminoïdes.

Les vitellines végétales et animales donnent des acides nucléiniques par leurs dédoublements ; les caséines végétales et animales se comportent de même. Elles paraissent donc mélangées de nucléo-albumines.

[1] Kossel a trouvé 6.5 à 7.1 de phosphore dans la nucléine des globules elliptiques du sang de l'oiseau.

La *myostroïne*, partie des sarcoprismes du muscle insoluble dans les acides et le sel marin étendu, mais soluble dans les alcalis et les carbonates alcalins affaiblis d'eau, est aussi formée de nucléoalbumines mélangées de substances vitelliniques.

Acides nucléiniques. — Pour obtenir ces acides à l'état de pureté, on traite la dissolution alcaline des nucléines par de l'acide acétique pour précipiter le reste des nucléines non transformées, puis à la liqueur débarrassée de ce précipité on ajoute de l'acide chlorhydrique et de l'alcool qui sépare les acides nucléiniques [1].

Ces acides ont une teneur en phosphore plus élevée que les nucléines. Exemples : *Acide nucléinique de la levure* : *Phosphore* = 9,44 pour 100 — *du tymus* 9,20 pour 100 — *du jaune d'œuf* 7,90 pour 100 — *de la laitance de saumon* 9,60 pour 100.

Les acides nucléiniques répondent aux formules $C^{25}H^{36}Az^9P^3O^{20}$, pour celui de la levure; $C^{30}H^{32}Az^9P^3O^{17}$ pour celui du thymus; $C^{29}H^{49}Az^9P^3O^{22}$ pour celui de la laitance du saumon, etc.

Chauffés avec de l'acide sulfurique étendu, les acides nucléiniques se dédoublent en acide phosphorique et bases xanthiques : adénine, guanine, xanthine, sarcine, etc. [2].

Avec l'acide nucléinique de la levure,	on a :	Guanine, adénine, mêlés d'un hydrate de carbone.
— *du testicule.*	—	Adénine, xanthine et sarcine.
— *du thymus.*	—	Adénine (exclusivement).
— *de la laitance de saumon.*	—	Protamine $C^9H^{21}Az^5O^3$.

L'acide nucléinique du thymus ne donnant par son dédoublement que de l'acide phosphorique et de l'adénine est un acide homogène; il doit porter le nom *d'acide adénylique*. Les autres sont des mélanges d'*acides guanylique*, *sarcylique*, *xanthilique* et *adénylique* [3].

L'acide adénylique est une poudre blanche, amorphe, ne donnant pas la réaction du biuret. Son ébullition avec l'acide sulfurique à 10 pour 100 fournit une nouvelle substance la *thymine* $C^5H^6Az^2O^2$, et une base la *cytosine* répondant à $C^{21}H^{30}Az^{16}O^4.5H^2O$. Il se fait aussi des acides formique et levulique. Ces résultats semblent montrer que l'acide adénylique lui-même n'est pas exempt d'autres substances semblables, entre autres d'un acide analogue dérivé sans doute d'une mucine.

Les acides nucléiniques précipitent abondamment les albumines et

(1) ALTMANN. *Arch. de Dubois-Raymond*, 1889; p. 524.

(2) KOSSEL. *Arch. de Dubois-Raymond*, 1891 : p. 181 et 1894 : p. 194. *Bull. Soc. chim.*, (3), t. XIV : p. 695.

(3) Voir sur ces acides et leurs dérivés, *Bull. Soc. chim.*, (3), t. XII : p. 462.

les albumoses, donnant ainsi des combinaisons qui se comportent comme des nucléines ou nucléoalbumines. Il est possible que ces dernières se forment dans l'économie par l'union des globulines, et autres albuminoïdes, à l'acide phosphorique et aux bases xanthiques des tissus.

Plastine. — La substance à laquelle on a donné le nom de *plastine* forme les nucléoles et les filaments chromatiques des cellules. Elle est probablement identique à la *chromatine* des histologistes. Elle ressemble beaucoup aux nucléines; mais elle est encore plus insoluble et plus inattaquable qu'elles aux sucs digestifs, aux acides et sels alcalins, et même aux alcalis. Elle se dissout dans l'acide chlorhydrique concentré. Les alcalis finissent par en extraire une matière phosphorée (acide nucléinique?) tandis qu'il apparaît des produits de destruction dérivés d'une substance albuminoïde ([1]).

8e FAMILLE : PROTÉIDES FERRUGINEUSES OU CUPRIQUES

Hématogène. — Lorsqu'on extrait le jaune d'œuf d'oiseau par l'alcool ou par l'éther, on constate qu'aucune trace de fer n'entre en dissolution. Un composé ferrugineux reste toutefois dans le résidu insoluble, ainsi que le démontre l'incinération. Le fer y existe à l'état organique, car si l'on traite ce résidu par de l'alcool acidulé d'acide chlorhydrique, cette liqueur, apte à dissoudre toutes les combinaisons ferrugineuses minérales, ne dissout pas de fer. Soumis à l'action du suc gastrique ce produit se dédouble en peptones qui entrent en solution et en nucléines insolubles. On peut constater que celles-ci contiennent la totalité du fer organique qu'elles ne cèdent pas à l'acide chlorhydrique.

Bunge, qui a fait ces curieuses observations, a donné le nom d'*hématogène* à la protéide ferrugineuse de l'œuf([2]). La nucléine préparée comme on vient de le dire a la composition :

C=42,11; H=6,08; Az=14,7; S=0,55; Ph=5,19; Fe=0,29; O=31,05.

La matière colorante du sang ne contient pas au delà de 0,33 à 0,43 pour 100 de fer.

L'acide chlorhydrique étendu dissout l'hématogène et le dédouble peu à peu en en séparant le fer. L'hématogène entre aussi en solution dans l'ammoniaque qui petit à petit le détruit. Si l'on ajoute à cette solution une goutte de sulfure alcalin, la liqueur verdit lentement, puis noircit grâce à la formation d'un sulfure ferreux.

([1]) Zacharias. *Botan. Zeitung.*, 1887; p. 281.
([2]) *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. IX, 1881, p. 49.

Plus récemment Marfois et Schmiedeberg ont trouvé dans les tissus, et spécialement dans le foie, une combinaison albuminoïde ferrugineuse analogue à l'hématogène : ils l'ont nommée *ferratine*.

Hépatine. — La nucléine ferrugineuse que Zaleski a isolée du foie préalablement lavé à l'eau sucrée à 2,5 pour 100, a reçu le nom d'*hépatine*. On peut l'isoler par digestion de la pulpe hépatique lavée, puis redissolution de cette nucléine dans l'ammoniaque affaiblie et précipitation par l'acide acétique. Le fer paraît d'ailleurs exister dans le foie sous les formes ferreuse et ferrique. On le décèle par les ferrocyanures et ferricyanures alcalins en liqueur chlorhydrique.

On verra que la richesse en fer du foie des animaux adultes ou âgés de quelques mois est de 4 à 9 fois moins forte que celle des animaux nouveau-nés. M. Lapicque[1] a trouvé les poids de fer suivants dans 1000 gr. de foie lavé : *lapin de* 11 *jours* 0 gr. 20 ; *lapin de* 21 *jours* 0 gr. 14 ; *lapin de* 3 *mois* 0 gr. 043 à 0 gr. 035. Ces résultats sont conformes à ceux de Zaleski [2] et de Krüger [3]. Les nucléines ferrugineuses, en provision dans l'œuf ou dans le foie à la naissance, paraissent être utilisées à la formation de la matière colorante ferrugineuse du sang [4].

Hémoglobine, etc. — La matière colorante du sang se comporte comme une protéide ferrugineuse. Mais nous renvoyons son histoire à celle du sang lui-même.

L'*hémocyanine* du sang de poulpe, qu'on décrira plus loin avec les pigments de l'économie, est une sorte d'*hémoglobine* où le cuivre remplace le fer.

9e FAMILLE : GLYCOPROTÉIDES ou MUCINES

Les *mucines* sont généralement sécrétées par les glandes les plus diverses, en particulier par les glandes muqueuses et par le tégument externe de quelques animaux (*escargot*). Elles forment la substance unissante des tissus conjonctifs, et constituent la partie albuminoïde essentielle du mucus ordinaire. Ce sont des colloïdes formant des demi-solutions filantes et mousseuses. Les acides minéraux étendus les dédoublent, à chaud, d'une part en matières albuminoïdes ou leurs dérivés, de l'autre en glycoses ou en hydrates de carbone. Hammarsten a rattaché au groupe

(1) Lapicque, *Compt. Rend. Soc. biolog.*, (9), t. I ; p. 510.
(2) *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. X ; p. 453 et XIV, 274.
(3) *Zeitsch. f. Biolog.* Nouvelle série, t. IX ; p. 510.
(4) M. V. Poulet a aussi signalé le fer dans l'estomac, où il paraît participer à la digestion : il y existe, sans doute sous des formes analogues.

des *mucines*, les *mucinoïdes* que l'on retire des cartilages et de certains kystes (*métalbumine, paralbumine* de Scherer, *chondromucoïde* du cartilage) [1].

Elles répondent aux réactions colorées des substances albuminoïdes.

Elles sont acides par elles-mêmes, et insolubles, mais elles se dissolvent dans les solutions alcalines les plus étendues et dans l'eau de chaux, en donnant des liqueurs à réaction neutre que la chaleur ne coagule pas. C'est sans doute en cet état qu'elles existent dans les liquides muqueux de l'économie dont les précipitent, sous forme de matières filantes et transparentes, les acides les plus faibles ainsi que le sel marin et le sulfate de magnésie un peu concentrés. Les mucines sont aussi précipitées de leurs solutions par l'alcool, à moins qu'elles ne soient entièrement privées par dialyse de toute matière saline.

MUCINE

On prépare la mucine proprement dite en écrasant les glandes muqueuses (quelquefois les escargots) faisant digérer le magma dans l'eau de chaux ou le carbonate sodique filtrant et précipitant par l'acide acétique. La matière filante, muqueuse adhérente qu'on sépare, doit être redissoute dans l'eau de chaux et reprécipitée. On la met alors en suspension dans de l'eau, on la dialyse, puis on la sèche.

Elle forme des masses translucides, grisâtres, gonflables à l'eau sans s'y dissoudre, solubles dans les sels à réactions alcalines, légèrement acides et imputrescibles preupitables par l'alcool à moins qu'elles ne soient entièrement privées par dialyse de matières salines.

Le précipité que les acides minéraux font naître dans les solutions de mucine se redissout dans un excès d'acide mais non dans l'acide acétique.

Ces solutions précipitent par le tanin. Le ferrocyanure de potasse acétique ne les trouble pas, mais les rend plus épaisses.

Chauffées au bain-marie avec l'acide chlorhydrique à 2 pour 100 les solutions de mucine, après s'être changées en protéoses, brunissent et finissent par réduire le réactif cupropotassique. On peut extraire de la liqueur une véritable gomme qui, d'après Landwehr, répond à la composition $C^{12}H^{20}O^{10},2H^2O$. Elle est apte par hydratation à donner un sucre incristallisable et infermentescible $C^6H^{12}O^6$. Il se fait en même temps de la leucine et un peu de tyrosine. Nous avons vu (p. 111) que le *chondromucoïde* du cartilage se comporte presque de même.

Le sulfate de cuivre donne dans les solutions de mucine un précipité gélatineux soluble dans un excès ; les solutions cupriques sont réduites

(1) *Lehrbuch. d. physiol. Chem.*, 1891 ; p. 26.

à l'ébullition en présence des alcalis, mais sans qu'il se précipite d'oxydule. Le perchlorure de fer forme des grumeaux gélatineux. L'acétate, le sous-acétate de plomb, l'alun, le sublimé, précipitent la mucine et la redissolvent s'ils sont en excès. Le ferrocyanure acétique et le tanin ne la précipitent pas. Le réactif de Millon ne donne qu'une coloration douteuse. Chauffée en tube scellé avec de la soude, les mucines laissent de la pyrocatéchine. Voici la composition de quelques-unes d'entre elles :

	Mucine de limace.	Mucine d'escargot.	Mucine des holoturies.	Mucine des glandes sous-maxillaires.	Mucine des tendons.
Carbone. . . .	48,94	50,32	48,8	48,84	48,30
Hydrogène. . .	6,81	6,84	6,9	6,80	6,44
Azote	8,50	13,65	8,8	12,30	11,75
Oxygène. . . .	35,75	»	»	»	»
Soufre.	»	1,75	»	0,84	0,81
	(*Eichwald.*)	(*Hammarsten.*)	(*Hilger.*)	(*Hammarsten.*)	(*Lœbisch.*)

PSEUDOMUCINE

La matière muqueuse et filante qu'on peut extraire de la bile par précipitation au moyen d'alcool (1) ou d'acide acétique n'est pas une vraie mucine. En effet, non seulement elle se sépare de celles-ci par sa richesse en azote (C = 50.89; H = 6.73; Az = 16.14; S = 1.66, d'après *Paijkull*), mais encore bouillie avec les acides minéraux étendus elle ne donne pas de substance réductrice. D'ailleurs, cette matière est soluble dans un excès d'acide acétique contrairement à ce qui se passe pour les mucines. Enfin, elle laisse par digestion avec les acides ou le suc gastrique une substance riche en phosphore. La pseudomucine biliaire est une sorte de nucléo albumine.

MUCOÏDE; MUCINALBUMOSE

Le *mucoïde* a été signalé par Hammarsten dans les liquides de l'ascite, les kystes de l'ovaire, etc. L'ancienne *paralbumine* paraît n'être qu'un mélange d'albumine et de mucoïde. Pour le préparer on chauffe à 100° le liquide d'ascite après addition d'un peu d'acide acétique pour coaguler l'albumine; on filtre, neutralise, concentre au bain-marie, sépare encore un peu d'albumine et précipite enfin par l'alcool. Le pré-

(1) Il faut avec l'alcool agir rapidement pour ne pas insolubiliser la pseudomucine. On ajoute à la bile 6 vol. d'alcool à 93° centés., et l'on soumet aussitôt à la centrifugation. Le précipité formé se redissout assez rapidement dans l'eau en donnant une liqueur opalescente et filante. On précipite une deuxième fois par l'alcool et l'on centrifuge pour enlever les derniers sels biliaires qui auraient pu être entraînés (Paijkull. *Zeitsch. f. physiolol. Chem.* t. XII; p. 196.

cipité lavé est redissous dans l'eau et précipité par l'alcool. La partie insoluble est reprise par l'eau puis mise à dialyser tant qu'il passe du sel marin. La matière ainsi purifiée est de nouveau insolubilisée par l'acide acétique, lavée avec une solution affaiblie de cet acide, redissoute dans *très peu* de potasse ; enfin reprécipitée par l'acide acétique (*Hammarsten*).

Les liqueurs d'où l'on a précipité le mucoïde contiennent une autre albuminoïde, la *mucinalbumose* qu'on précipite, après concentration, par l'alcool en excès.

Le mucoïde forme une poudre grise insoluble, qui se dissout dans les liqueurs à peine acides ou alcalines. Ses solutions sont précipitées par l'acide acétique faible et redissoutes dans un excès. Ses solutions acidulées précipitent par le ferrocyanure de potassium ; un excès redissout le mucoïde. Le chlorure de mercure ne précipite pas les solutions de ce corps; l'iodure de mercure et de potassium ne l'insolubilise qu'en présence d'un excès d'acide chlorhydrique ; l'acétate de plomb le précipite, mais un excès le redissout. Le mucoïde donne la réaction de Millon et celle du biuret. Ses solutions ne réduisent pas directement le réactif cupropotassique, mais seulement après ébullition d'une demi-heure avec 2 pour 100 d'acide chlorhydrique. Le produit réducteur qui se forme par dédoublement en présence des acides ne paraît pas être du glucose. Il est inactif au polarimètre. Il précipite par l'acétate de plomb ammoniacal ou la phénylhydrazine, mais non par le tanin[1].

L'analyse élémentaire a donné pour la composition de cette substance :

$$C = 51,40 ; H = 6,80 ; Az = 13,01 \text{ à } 12,4 \text{ pour } 100.$$

La mucinalbumine contient

$$C = 49,79 ; H = 6,96 ; Az = 11,42 \text{ à } 10,8.$$

Ces deux substances sont sulfurées.

La *mucinalbumose* répond aux réactions colorantes des albuminoïdes. Elle est très soluble dans l'eau et incoagulable par la chaleur.

Elle ne précipite ni par les acides, ni par le ferrocyanure de potassium acétique. Elle est précipitée par le sulfate d'ammoniaque en poudre. Soumise à l'ébullition en présence d'acide chlorhydrique, elle fournit une substance réductrice[2].

[1] Voir *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, 1891, p. 202.

[2] Hammarsten, *Bull. Soc. Chim.*, (3), t. VI ; p. 205.

DIXIÈME LEÇON

DÉRIVÉS ALBUMINOÏDES DES CORPS PROTÉIQUES NATURELS

Sous l'influence de la chaleur, des alcalis, des acides, des ferments divers et de l'eau, les matières protéiques naturelles se modifient, quelquefois en se compliquant, grâce au mécanisme de la déshydratation. Ainsi semble agir la chaleur dans la coagulation des albumines et globulines. Plus souvent l'action de l'eau aidée des acides, des alcalis, des ferments diastasiques, semble dédoubler, simplifier ces molécules complexes. Mais en général les dérivés directs de ces transformations superficielles restent albuminoïdes : ils gardent les caractères protéiques primitifs, les réactions colorées caractéristiques des albuminoïdes : ils semblent donner encore les mêmes produits de dédoublement, et conserver sensiblement la même composition. Chacun de ces dérivés protéiques issus de l'action de l'eau aidée de la chaleur, des alcalis, des acides, des ferments digestifs, etc., sur les matières albuminoïdes, mérite une mention spéciale.

DÉRIVÉS PAR COAGULATION

La chaleur, on l'a vu, coagule les albumines et les globulines dissoutes ainsi que les nucléo albumines et les vitellines. Elle n'agit pas sur les caséines et peu sensiblement (sinon quand on prolonge longtemps la température de 100° et au-dessus) sur le groupe des albumoïdes tels que l'osséine, la gélatine, le chondromucoïde,... ni sur les mucines.

Toute matière albuminique, ainsi que les vitellines et nucléines correspondantes, dissoute directement, ou à l'aide d'une trace d'alcali, ou grâce aux sels de ces bases (chlorure, nitrate, acétate, carbonate de potasse ou soude), lorsqu'elle a été portée à la température de 80 à 100°, subit une transformation qui la rend insoluble dès que, par les acides les plus faibles, l'acide acétique par exemple, ou par la dialyse, on lui enlève les alcalis ou les sels qui la maintiennent en dissolution. Par exemple, l'albumine d'œuf filtrée et séparée d'une faible quantité de globuline par un peu d'acide acétique, lorsqu'on étend cette albumine de 10 fois son volume d'eau, ne précipite plus sensiblement à chaud ; la liqueur louchit seulement ou donne de légers flocons à l'ébullition. Si l'on filtre après l'avoir ainsi chauffé et qu'on ajoute à la liqueur claire de l'acide acétique, ou qu'on y fasse passer un courant d'acide carbonique, il se fait un abondant précipité d'*albumine modi-*

fiée insoluble. Il en est de même lorsqu'on chauffe des solutions étendues de globulines ou de fibrine dans le sel marin au 10e.

Des transformations semblables peuvent se faire à froid sous l'influence de ferments coagulants (coagulation de la fibrine, de la caséine du lait), mais dans ces cas, le phénomène paraît beaucoup plus complexe et la matière qui se coagule se sépare d'une partie incoagulable, ou s'unit à divers sels, en particulier à des sels de chaux.

Les *matières albuminoïdes coagulées* par la chaleur sont insolubles dans l'eau, l'alcool, les solutions salines. Elles se gonflent seulement dans les acides minéraux étendus qui les changent difficilement en acidalbumine. Elles se transforment lentement en alcalialbumines grâce aux alcalis dilués. J'ai établi expérimentalement autrefois qu'en se coagulant, l'albumine d'œuf perd une certaine proportion de soude et s'unit à une quantité sensiblement correspondante de chaux.

On ne sait si la coagulation par l'alcool produit les mêmes effets que la coagulation par la chaleur.

DÉRIVÉS PAR LES ALCALIS ET LES ACIDES

Lorsque sur les substances albuminoïdes naturelles, en particulier, sur les albumines et les globulines, on fait agir les alcalis ou les acides très dilués ($0^{gr},5$ à 2 gr. pour 1000 d'eau), on transforme ces albuminoïdes en substances nouvelles auxquelles on a donné les noms d'*alcalialbumines* et d'*acidalbumines*.

Ces substances sont insolubles dans l'eau et dans les solutions des sels neutres, à moins que l'action de la solution saline soit très prolongée, ce qui les différencie des caséines. Elles se dissolvent dans les alcalis ou les acides dilués; elles sont précipitées de ces solutions par neutralisation, dialyse ou addition de sulfate de magnésie en poudre et à saturation. Leurs solutions ne sont pas précipitées par la chaleur même à 100°.

Alcalialbumines. — On a désigné sous ce nom les dérivés albuminoïdes produits par l'action des alcalis étendus ou de leurs carbonates ou par les bases alcalinoterreuses sur les matières albuminoïdes.

Suivant la concentration, la température de réaction, le temps de contact avec l'alcali, les alcalialbumines formées peuvent être fort différentes. Si l'on traite à froid de l'albumine d'œuf ordinaire par de la potasse à 15 ou 20 pour 100, il y a formation d'une gelée soluble dans l'eau chaude (*albuminate solide de Lieberkühn*) d'où l'acide acétique précipite une alcalialbumine insoluble dans l'eau, soluble dans les carbonates et phosphates alcalins. Cette substance (qu'on a prise d'abord pour de la caséine) tout en restant albuminoïde, diffère de l'albumine

primitive par perte d'ammoniaque et de soufre. Son pouvoir rotatoire est $[\alpha]_j = -47$.

Caséalbumine. — Lorsque à une solution de blanc d'œuf battu étendue de 2 à 3 volumes d'eau, filtrée et dialysée, on ajoute à froid de la soude titrée de façon que le mélange contienne 1,5 millième NaOH, on observe qu'après 24 à 30 heures le mélange précipite par les acides les plus faibles, même l'acide carbonique, une matière albuminoïde, soluble dans un léger excès d'acide acétique, facilement soluble dans les alcalis très dilués, insoluble dans les sels d'alcalis à réaction neutre, ainsi que dans le phosphate sodique. Elle est très difficilement soluble dans le carbonate de soude à 1 pour 100, moins soluble encore dans ce sel à 5 pour 100 et insoluble dans ce carbonate à 10 pour 100.

Cette insolubilité dans le phosphate sodique, et cette difficile solution dans les carbonates alcalins séparent cette substance des caséines et de l'alcalialbumine de Mörner et de Rosenberg dont nous allons parler. Je lui ai donné le nom de *caséalbumine*. D'après mes expériences, la caséalbumine sature pour un même poids d'albuminoïde deux fois plus de soude que l'albumine primitive. Je me suis assuré que sa formation n'est suivie de celle d'aucune autre matière, ni de la mise en liberté d'ammoniaque ou de tyrosine. Grâce à une hydratation provoquée par l'alcali, il s'est développé dans l'albumine primitive l'aptitude à s'unir au double d'alcali pour former des sels neutres.

La caséalbumine est insoluble dans l'acide chlorhydrique de 1 à 5 pour 1000. L'acide acétique au 20e la gonfle et donne une gelée transparente difficilement soluble dans l'eau. Cette solution se trouble à peine à 100°, même après addition de sels calcaires.

La *caséalbumine* est insoluble à chaud ou à froid dans le sel marin à 20 et à 10 pour 100.

Redissoute dans une trace d'alcali et dialysée, cette substance donne une solution très légèrement acidule que précipite l'acide acétique, mais non la chaleur; elle se coagule à chaud si l'on ajoute du sel marin ou du sulfate de chaux. La caséalbumine se précipite de ses solutions par un excès de sulfate de magnésie; les flocons se redissolvent dans l'eau en excès.

Alcalialbumines (de Rosenberg et de Mörner) [1]. — Les alcalialbumines se rapprochent beaucoup de la substance précédente: elles en diffèrent toutefois par leur solubilité dans les acides minéraux étendus, et dans les carbonates et phosphates alcalins. Leurs variétés correspondent aux divers corps albuminiques.

Pour obtenir la mieux connue, on prend de l'albumine d'œuf, qu'on

[1] Mörner, *Maly's Jahresb.*, t. XVII; p. 9.

acidulé d'acide acétique, on bat fortement, on additionne de 12 volumes d'eau et l'on filtre. On ajoute alors à la liqueur de la soude titrée étendue jusqu'à ce qu'elle arrive à contenir 0,5 de soude NaOH par litre. On *chauffe quelques heures au bain-marie* et l'on ajoute enfin une solution normale d'acide chlorhydrique exactement équivalente à la soude employée. On obtient ainsi des grumeaux blancs, légèrement acides, ne laissant que des traces de sels insolubles (0,17 pour 100).

L'alcali-ovalbumine est facilement soluble dans la soude étendue, *le phosphate de soude ordinaire* et le *carbonate de soude*; ces deux dernières réactions la distinguent nettement de la caséalbumine. Elle est presque insoluble dans l'eau et dans le sel marin au dixième.

Les solutions d'alcalialbumine dans le minimum de soude nécessaire se coagulent à quelques degrés au-dessus de 100°, et à l'ébullition lorsqu'on les additionne d'un peu de sel marin; elles précipitent plus ou moins lentement *à froid* par ce sel, si elles sont un peu concentrées; le dépôt formé se redissout dans l'eau. Elles précipitent immédiatement si l'on sature l'alcali par les acides faibles; ils doivent être ajoutés en plus grande quantité dans le cas où les phosphates sont présents. Les alcalialbumines contiennent moins de soufre que les acidalbumines.

Protalbines (de Danilewski). — On les obtient en faisant agir vingt à trente heures à froid la soude à 20 ou 30 pour 1000 sur les albuminoïdes insolubles tels que la myosine, la syntonine, l'albumine coagulée, etc. Les protalbines se précipitent en neutralisant les solutions par l'acide acétique. Dans la liqueur, on ne trouve en fait de matières albuminoïdes, qu'*une très faible quantité de peptones*. Cette dernière remarque démontre que les substances dites protalbiques ne sont pas homogènes. Elles comprennent tous les intermédiaires entre les alcalialbumines et les peptones proprement dites. Ce sont de véritables albumoses, en partie solubles dans l'alcool à 50 pour 100. Les dernières portions, solubles dans l'alcool plus concentré, se forment avec perte concomitante d'azote ammoniacal, de soufre et peut-être séparation de tyrosine.

Les protalbines sont insolubles ou peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool bouillant à 50 ou 60° centigrades. Elles précipitent par le nitrate de mercure. Elles se dissolvent dans les sels d'alcalis à réaction alcaline, mais elles précipitent de ces solutions par les autres sels. Elles donnent des liqueurs opalescentes avec l'acide chlorhydrique au 1000e. Leurs solutions dissolvent des quantités notables de phosphate calcique. Traitées à chaud par les lessives alcalines à 2 ou 3 pour 100, les substances protalbiques sont converties en substances semblables aux peptones, solubles à froid dans l'alcool à 10 ou 15° centésimaux.

Acidalbumines. — Les acidalbumines ou *syntonines* dérivent de l'action des acides minéraux très affaiblis (HCl à 1 à 2 pour 1000) sur les substances albuminoïdes. Elles paraissent, comme les précédentes, résulter d'un dédoublement hydrolytique de la matière albuminoïde. Les syntonines précipitent de leurs solutions acides quand on les neutralise. Elles diffèrent des caséalbumines par leur facile solubilité dans les acides très affaiblis et les carbonates alcalins, et des alcalialbumines par leur insolubilité dans les solutions de phosphate de soude étendues (2,5 à 15 pour 100 de $PO^4Na^2H, 12H^2O$ par litre), qui dissolvent les alcalialbumines. Les solutions d'alcalialbumine dans le minimum de soude se coagulent un peu au-dessus de 100°, tandis que les syntonines ne se coagulent pas. Enfin l'alcalialbumine déplace l'acide carbonique des carbonates terreux, ce que ne font pas les syntonines.

Les acidalbumines en solutions légèrement acides se transforment peu à peu en substances semblables aux alcalialbumines.

Les *acidalbumines* diffèrent les unes des autres suivant l'albuminoïde d'où l'on est parti, suivant aussi la quantité d'acide et la température à laquelle on a porté le mélange; mais elles ont toutes les plus grandes analogies.

On peut aciduler une solution d'albumine d'œuf par l'acide chlorhydrique à 1 et 2 pour 1000 sans qu'il s'y forme de précipité; au bout de très peu de temps cette solution est devenue incoagulable; l'acide phosphorique ordinaire, l'acide acétique en présence des sels minéraux ne la coagulent pas, mais son pouvoir rotatoire a augmenté et elle est devenue précipitable de sa solution par le sel marin. Si l'on chauffe la liqueur, ou après un temps suffisant à froid, l'acidalbumine formée *précipite dès qu'on sature la liqueur acide*. Il est important aussi de signaler qu'au fur et à mesure que ce corps se produit aux dépens de l'albumine, l'acidité de l'acide ajouté disparaît, saturée qu'elle est par les parties amidées de la molécule protéique nouvelle qui se forme.

L'acidalbumine précipitée par neutralisation de ses solutions est à peine acide aux papiers; elle est soluble dans l'acide acétique et dans les acides minéraux étendus, mais non concentrés, ainsi que dans les alcalis et l'eau de chaux. Elle est aussi très faiblement soluble dans l'alcool. Elle ne se dissout pas dans les sels neutres, le sel marin ou le chlorhydrate d'ammoniaque, ni dans le phosphate sodique étendu. Sa solution acétique n'est pas précipitée par la chaleur, mais bien par l'acide gallique et les sels des métaux lourds. En présence des acides étendus les solutions d'acidalbumines ne coagulent qu'au delà de 100°.

En chauffant les acidalbumines avec de l'acide chlorhydrique dilué à 10 pour 1000 et en excès, elles se transforment graduellement, sans

doute par hydratations successives, et donnent des corps de plus en plus solubles dans l'alcool étendu.

L'acidalbumine, ou syntonine proprement dite, se rapproche singulièrement de la caséalbumine. Les peptones paraissent être les derniers termes de ces hydratations et dédoublements déterminés par les acides affaiblis. Ces peptones se séparent des acidalbumines et des alcalialbumines grâce au sel marin ajouté en excès qui entraîne celles-ci et laisse les peptones en solution.

Syntonine. — De toutes les acidalbumines, la syntonine ou acidalbumine de la myoglobuline (globuline du muscle) a été la mieux étudiée. Pour l'obtenir, du muscle maigre de bœuf [1] est haché et lavé dans un nouet. Lorsqu'il a blanchi, on délaye le tout dans une solution de 1,5 centimètre cube d'acide chlorhydrique fumant dans 1000 d'eau, on laisse reposer à froid durant une heure et l'on filtre. On étend la liqueur et on la neutralise par du carbonate, ou mieux par du phosphate sodique sans excès. On lave à l'eau la syntonine qui se précipite.

Ainsi préparée la syntonine forme des masses gélatineuses translucides qui n'adhèrent pas aux filtres. Elle est insoluble dans l'eau, dans le sel marin, le sel ammoniac et le nitre. Elle se dissout dans les alcalis très étendus, moins bien dans les carbonates alcalins. Elle est insoluble dans le phosphate de soude à 15 et 20 pour 1000 qui dissout l'alcalalbumine et la syntonine de fibrine. Elle se dissout dans HCl au millième, mais y devient insoluble après avoir été chauffée à 100°. Par addition de sel marin, d'acétate ou de phosphate de soude à sa solution chlorhydrique, la syntonine se précipite en entraînant une partie de l'acide.

La syntonine dissoute dans l'eau de chaux, puis dialysée, est partiellement coagulée à l'ébullition. Additionnée de sel ammoniac et neutralisée exactement par l'acide acétique, cette solution reproduit la syntonine primitive (*Danilewsky*). Dissoute dans la soude étendue, elle est précipitée à chaud par le sulfate de magnésie et par les acides les plus faibles, même l'acide carbonique.

Les solutions de syntonine dans l'acide chlorhydrique étendu ont un pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_D = -72$.

La syntonine ne décompose pas l'eau oxygénée.

ALBUMOSES OU PROTÉOSES

Lorsque les corps protéiques sont mis en digestion avec les sucs digestifs, gastrique, pancréatique ou intestinaux, ils se transforment en

[1] De bœuf engraissé au pacage et non de veau, ou de bœuf engraissé rapidement, dont les viandes se dissolvent très mal dans l'acide chlorhydrique au 1000e.

une série de substances dont les premiers termes sont les *acidalbumines* et *alcalialbumines*, les termes intermédiaires, les *albumoses* ou *protéoses* (ou *propeptones*) et les termes définitifs, les *peptones* qui elles-mêmes peuvent donner naissance en s'hydratant encore à des amides complexes : glycocolle, leucine, tyrosine, etc Sauf ces derniers termes qui ne sont plus albuminoïdes, les protéoses et les peptones font partie de la grande classe des corps protéiques; ils répresentent des produits de dédoublement par hydratation des albuminoïdes primitifs. Les protéoses et les peptones se forment aussi lorsque l'eau surchauffée, les alcalis un peu concentrés, et les acides étendus mais aidés de la chaleur, agissent sur les corps protéiques. On en trouve à l'état naturel dans certains éléments anatomiques animaux ou végétaux, et dans les cultures bactériennes.

Chacune des matières albuminoïdes digestibles donne une ou plusieurs albumoses et une ou plusieurs peptones au cours de la peptonisation, et l'on doit distinguer en chaque cas les diverses protéoses : *albuminoses*, *caséoses*, *myosinoses*, *gélatinoses*, *vitelloses*, *globulinoses*, etc., qu'accompagnent les peptones correspondantes ([1]).

Protéoses. — Les protéoses ou albumoses possèdent les caractères suivants : elles ne coagulent pas par les acides ni par la chaleur, même en présence des sels neutres. Elles ne se modifient pas sensiblement à 100°. Elles sont toutes précipitées par le sulfate d'ammoniaque ajouté à saturation. Elles sont précipitées, mais non facilement coagulées (c'est-à-dire rendues insolubles dans leurs dissolvants habituels) par l'alcool concentré en excès. Elles sont plus ou moins solubles dans l'alcool étendu. Toutes les protéoses précipitent à froid par un mélange de ferrocyanure de potassium et d'acide acétique; ce précipité disparaît à chaud et se reproduit à froid. Il est soluble dans le carbonate sodique étendu.

Le mélange d'une dissolution de protéose et d'un volume égal d'une solution de sel marin, acidulé à froid d'acide acétique, détermine la production d'un précipité, soluble à chaud, mais reparaissant à froid. Les solutions d'albumoses même étendues précipitent par les acides phosphomolybdique et phosphotungstique employés en excès et en liqueurs acides, l'iodure double de K et de mercure; le tanin, le pyrogallol, l'acide picrique. Elles répondent à la réaction de Millon, et à celle du biuret. Les protéoses se conduisent comme de véritables acides; elles chassent l'acide carbonique des carbonates alcalino-terreux.

Les protéoses ou albumoses comprennent elles-mêmes trois groupes de substances : les *hétéroprotéoses*, les *protoprotéoses* et les *deutéro-*

([1]) Voir *Maly's Jahresb.*, t. XVI, 16 et 18; et XVII, 18; XV, 37.

protéoses. Les hétéroprotéoses et protoprotéoses sont les termes directs qui se forment d'abord l'un et l'autre au cours de ces transformations successives, les autres n'apparaissent que postérieurement.

A la façon des acidalbumines, les hétéroprotéoses se précipitent et se séparent des protoprotéoses formées simultanément, lorsqu'on soumet à la dialyse qui enlève les sels dissolvants, la liqueur de digestion incomplète où elles se sont produites. Elles sont donc insolubles dans l'eau; mais différentes des acidalbumines, elles se dissolvent dans les solutions des sels neutres étendus en particulier dans le chlorure de sodium au dixième. L'addition d'un excès de ce sel ou de sulfate ammonique ou magnésien les précipite. L'alcool les précipite aussi, mais laisse, lorsqu'on reprend par l'eau, une partie insoluble, la *dysalbumose*.

Les *protoprotéoses* qui accompagnent les hétéroprotéoses sont solubles dans l'eau pure, précipitables par le sulfate de magnésie et celui d'ammoniaque, et totalement précipitées de leurs solutions par saturation au moyen du sel marin après acidification à 30 pour 100 d'acide acétique.

Les *deutéroprotéoses* ne sont plus précipitées, même partiellement comme les précédentes, par le sel marin dissous à saturation, ou par le sulfate de magnésie, et très imparfaitement précipitées même lorsqu'on ajoute de l'acide acétique.

Les *vraies peptones*, les peptones complètes ne *contiennent plus de soufre*. Elles ne sont pas précipitables par les sulfates de magnésie ou d'ammonium ajoutés à saturation, ni par l'iodure double de potassium et de mercure chlorhydrique. Nous verrons plus loin leurs autres caractères.

D'après Sabanejef, le poids moléculaire des protéoses d'albumine ordinaire (*proto-* et *deutéroprotéoses*) est d'environ 3 200; c'est-à-dire environ la moitié de celui de l'albumine. On verra que celui des *peptones vraies* est au moins 8 fois moindre que celui des protéoses [1].

Kühne et ses élèves admettent que dans la peptonisation la molécule des albuminoïdes se dédouble d'abord en deux parts, qui subissent ensuite chacune la peptonisation complète. L'une, l'*hémialbumose* donne assez facilement une *hémipeptone*, ou peptone de cette demi-molécule de matière protéique primitive (cette hémialbumose entraînerait avec elle le noyau aromatique de la molécule primitive) : l'autre l'*antialbumose* n'est que difficilement transformable en antipeptone (et seulement en liqueur alcaline, sous l'*influence du suc pancréatique*, d'après Paal) [2].

[1] *Bull. Soc. chim.*, (4), t. XII; p. 847. Voir aussi *Ibid.*, t. XVI; p. 204.
[2] *Bull. Soc. chim.*, (3), t. XVI; p. 267.

On obtient et sépare l'hémialbumose de l'antialbumose en interrompant la digestion au bout d'une heure ou deux, et neutralisant les liqueurs ; il se fait un précipité visqueux d'antialbumose impure, l'hémialbumose reste en solution. Celle-ci serait formée par le mélange des hétéro-, proto- et deutéroalbumoses dont nous parlions plus haut.

L'antialbumose précipitée à l'état visqueux, redissoute et soumise à l'action de la pepsine chlorhydrique ou de la trypsine, finit par se changer en antipeptone. Les *hémialbumoses* se transforment aussi, mais bien plus facilement, en *hémipeptones*. Le mélange de ces deux peptones constitue l'*amphopeptone de Kühne*. L'hémipeptone est peu à peu détruite par la digestion pancréatique qui la dédouble en leucine, tyrosine, etc.... tandis que l'antipeptone persiste ([1]).

Desséchées, les albumoses précipitées par l'alcool fort de leurs solutions acidules, constituent des poudres jaunes, solubles dans l'eau et dans l'alcool à 55° centésimaux chaud. Elles se déposent par refroidissement. Le sel marin les précipite de leurs solutions acides : ce précipité se redissout dans l'eau chaude et reprécipite à froid.

Fibrinalbumose. — De la fibrine gonflée par l'acide chlorhydrique à 2 pour 1000 est mise à digérer avec de la pepsine à 40° ; au bout de 2 heures on précipite par du carbonate sodique l'acidalbumine formée, on filtre, acidule par l'acide acétique, ajoute à la liqueur 10 pour 100 de sel marin et porte à l'ébullition pour coaguler la globuline restée dissoute ([2]) : on filtre encore et l'on sature la liqueur avec du sulfate de magnésie ; la fibrinalbumose ([3]) se dépose en grumeaux qu'on lave à l'eau salée ; on les redissout dans l'eau et l'on reprécipite par le même sel une seconde fois. Ce dernier précipité est dissous dans l'eau et dialysé. La solution ainsi purifiée de sulfate magnésien est concentrée dans le vide à 40° et enfin précipitée par l'alcool concentré ([4]).

La substance ainsi préparée est en réalité un acétate ; pour obtenir l'albumose elle-même, il faut neutraliser ses solutions par un alcali, et soumettre à la dialyse. Il se dépose alors une gelée colorée que l'on recueille. C'est l'albumose de fibrine.

L'acide chlorhydrique donne des chlorhydrates de fibrinalbumose.

(1) Sur cette théorie voir Kühne et Chittenden. *Zeitsch. f. Biolog.*, t. XX ; p. 11 ; t. XXII : p. 409 ; t. XXV : p. 358. — *Maly's Jahresb.*, t. XXVII : p. 13 et 16. — Hammarsten. *Lehrb. der Physiolog.*, 1891 ; p. 20. — Neumeister. *Zeitsch. f. Biolog.*, t. XXIII ; p. 381.

(2) Arthus et Hüber ont démontré que la fibrine se dissout dans les produits de sa digestion et donne une liqueur coagulable.

(3) Ou plutôt le mélange d'albumoses de fibrine.

(4) Herth. *Mon. f. Chem.*, V, 266. — E. Salkowski, *Maly's Jahresb.*, X, p. 24. — Hamburger, *ibid.*, XVI, 20. — D'après Hasebrock (1887) il se ferait au début de cette digestion un dédoublement de la fibrine en fibrinogène et serum-globuline.

Albumoses d'albumine ou albuminoses. — Le blanc d'œuf débarrassé des globulines par dialyse est traité par du suc gastrique artificiel. Après 15 heures à l'étuve à 40°, on neutralise pour précipiter la syntonine et l'antialbumose; les albuminoses restent dans la liqueur filtrée. On l'additionne d'eau salée au dixième qui précipite la dysalbuminose; en soumettant à la dialyse le liquide salé, l'hétéroalbuminose se dépose. L'alcool ajouté au liquide qui surnage donne un précipité de protalbuminose, tandis que la deutéroalbuminose restée soluble peut être précipitée par un mélange de sel marin et d'acide acétique.

L'*hétéroalbuminose* est insoluble dans l'eau et soluble dans les solutions froides de sel marin de 1 à 15 pour 100; ces solutions précipitent à 65°; le précipité se redissout dans les acides dilués et dans les alcalis.

La *protalbuminose* est soluble dans l'eau chaude ou froide, et dans les solutions salines étendues d'où elle précipite en partie par un excès de sel marin, de sulfate de magnésie ou de sulfate d'ammoniaque. Elle précipite à froid par l'acide nitrique; le précipité se redissout à chaud. Elle donne une combinaison insoluble avec le sulfate de cuivre et avec le ferrocyanure acétique.

La *deutéroalbuminose* est soluble dans l'eau chaude ou froide. Elle n'est précipitée ni par un excès de sel marin, ni par le sulfate de magnésie, mais seulement par un excès de sulfate d'ammoniaque. Elle ne précipite pas par le sulfate de cuivre, et ne donne un précipité par l'acide nitrique (précipité soluble à chaud) qu'en présence d'un excès de sels. Elle précipite le ferrocyanure de potassium acétique.

Mucinalbumose. — Hammarsten a rencontré une *mucinose* ou albumose de mucine dans un liquide d'ascite; il l'a séparée par l'alcool [1]. C'est une poudre blanche très soluble dans l'eau. Les acides acétique ou nitrique ne donnent à chaud ni à froid aucun trouble dans ses dissolutions; le ferrocyanure acétique ne les précipite pas. Le tanin ne précipite ces solutions que si elles sont légèrement acidulées d'acide acétique. La mucinalbumose ne se trouble ni par le chlorure de mercure, ni par le sulfate cuprique. Seuls, le sous-acétate de plomb et l'iodure double de mercure et de potassium donnent des flocons. Le sel marin ne la précipite pas de ses dissolutions, mais bien le sulfate d'ammoniaque en excès.

Elle répond à la réaction xanthroprotéique, à celle du biuret et à celle de Millon. Elle ne réduit pas le réactif cupropotassique.

La mucinalbumose répond à la composition :

$$C = 49{,}79;\ H = 6{,}96\ Az = 11{,}42.$$

(1) Voir *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, 24 mars 1891, p. 209.

Protéoses végétales. — On a signalé des protéoses, à l'état naturel, dans les graines des végétaux : blé, orge, seigle, etc. On les sépare en vertu des propriétés caractéristiques ci-dessus indiquées pour les protéoses animales. Il nous semble probable que la gliadine, soluble dans l'alcool dilué, qui se rencontre dans le gluten des céréales, appartient à cette famille (1).

PEPTONES

Les peptones sont les produits définitifs résultant du dédoublement des albuminoïdes par les ferments digestifs, aidés des acides ou des sels alcalins. Elles sont toutes caractérisées par leur incoagulabilité à chaud, leur grande solubilité dans l'eau et dans l'alcool affaibli; leur non-précipitation par l'acide nitrique, par le ferrocyanure de potassium acétique, par le sulfate de magnésie ou d'ammoniaque en excès qui précipitent les albumines, les albumoses et la gélatine. Les autres sels métalliques, à l'exception du sublimé, de l'azotate mercurique, du sous-acétate de plomb, des sels d'argent, ne les précipitent pas. Le chlorure de platine ne précipite que quelques peptones. Elles possèdent aussi la fonction acide tout en conservant les caractères généraux des albuminoïdes.

Nous avons dit qu'on a signalé les peptones (ou des corps très semblables) dans les produits artificiels les plus avancés de l'action des acides ou des bases étendues, ainsi que de l'eau surchauffée, sur les corps protéiques. On trouve aussi ces peptones dans certaines cellules végétales ou animales, et jusque dans le sang et les humeurs dans quelques cas pathologiques (*métalbumines* de Scherer).

Chaque albuminoïde spécial étant apte à se dédoubler et à s'hydrater sous l'influence des acides ou de bases, et particulièrement en présence des ferments digestifs, on comprend que les peptones soient différentes suivant leur origine. Quelques auteurs pensent même que les peptones diffèrent suivant le ferment qui les a produites (pepsine ou trypsine) et suivant que le milieu est acide ou alcalin; c'est un point délicat sur lequel nous allons revenir. Enfin il paraît très probable que chaque matière albuminoïde fournit par peptonisation tout un groupe de peptones correspondantes. En définitive, la peptonisation consiste dans une dislocation, un dédoublement par hydratation, de l'édifice albuminoïde, dédoublement d'où résulte un ou plusieurs corps albuminoïdes exempts de soufre et d'un poids moléculaire de 400 environ.

Toutes les peptones injectées sous la peau ou dans le sang sont vénéneuses.

(1) *Bull. Soc. chim.*, (3), t. X; p. 1191 et 1193.

Peptones de pepsine. — Le blanc d'œuf, coagulé ou non, se peptonise très difficilement. Dans la liqueur qui a reçu 2 à 3 millièmes d'acide chlorhydrique et quantité suffisante de pepsine (0,3 pour 100), l'albumine ne disparaît définitivement, même à la température optimum de 38 à 40°, qu'après plusieurs jours. En même temps on remarque que l'acide ajouté se sature au fur et à mesure de la peptonisation; il convient de le renouveler de temps en temps.

Pour obtenir la peptone d'albumine, Henninger dialyse d'abord le blanc d'œuf purifié de globuline et acidulé d'acide acétique; il coagule alors la liqueur et soumet le caillot lavé à la digestion avec 5 fois son poids d'eau acidulée de 4 millièmes d'acide sulfurique et de la quantité de pepsine nécessaire en présence d'une trace d'antiseptique [1]. Au bout de cent heures, le liquide est additionné de la quantité de baryte strictement nécessaire pour précipiter l'acide sulfurique ajouté, porté à l'ébullition, filtré et évaporé à 70°. Au liquide sirupeux on ajoute de l'alcool jusqu'à trouble commençant. Il se dépose par le repos des peptones impures et colorées. La liqueur surnageante est versée, en agitant vivement, dans 6 vol. d'alcool à 99° centés. On obtient ainsi une peptone à peine jaunâtre qu'on purifie en la redissolvant dans un peu d'eau et la reprécipitant par l'alcool [2].

On prépare de même, et en un temps quatre à cinq fois plus court, les peptones de fibrine. Mais il faut priver au préalable cette fibrine de ses sels en la lavant bien, puis la plaçant quelques heures dans un nouet suspendu dans de l'eau contenant 1 pour 100 d'acide chlorhydrique. En plongeant ensuite dans l'eau ordinaire, la fibrine gonflée, les matières minérales sont enlevées par osmose. On lave la fibrine et on la peptonise comme il est dit ci-dessus.

On fait de même les peptones de caséine coagulée, de myosine, etc. On peut peptoniser la gélatine, et même le cartilage qui se dissout assez rapidement dans le suc gastrique. Dans ce dernier cas la liqueur contient une substance qui réduit le réactif cupropotassique.

Toutes ces peptones contiennent une trace de propeptones qu'on peut précipiter par le sulfate d'ammoniaque en excès; seules les peptones restent en solution. On sépare ensuite la majeure partie du sel ammoniacal en évaporant les liqueurs et reprenant par l'alcool qui dissout les peptones dont on termine la purification par dialyse. Voici quelques analyses de peptones ainsi purifiées :

[1] On peut employer aussi 6 à 7 pour 1 000 d'acide phosphorique qu'on enlève ensuite par le carbonate de plomb, puis par un courant d'hydrogène sulfuré. On agit comme la méthode de Henninger (*Herth*). En général, il faut ajouter 0gr,5 pour 100 de bonne pepsine.

[2] Henninger, *Thèse inaugurale*, Paris 1878 et *Dict.* Wurtz, 1er Suppl., p. 1150.

	FIBRINE-PEPTONE.		ALBUMINE-PEPTONE.		CASÉINE-PEPTONE.
	Henninger	*Henninger*	*Henninger*	*Herth*	*Henninger*
Carbone	51,58	51,29	52,31	52,53	52,13
Hydrogène	7,02	7,08	7,05	7,05	6,98
Azote	16,66	»	16,38	16,72	16,14
Cendres	»	»	0,58	1,00	1,15

Quelle que soit leur origine, les peptones faites en liqueur acide se ressemblent beaucoup; toutefois les mieux purifiées donnent des variations en carbone de plus de 1 pour 100. Leurs pouvoirs rotatoires diffèrent aussi : il est plus élevé pour la caséine-peptone que pour la fibrine-peptone et l'albumine-peptone. On ne saurait donc considérer toutes ces peptones comme identiques, ni peut être homogènes, mais elles ont la plus grande analogie entre elles.

Les peptones dévient toutes à gauche le plan de polarisation. Pour les peptones d'albumine ou de fibrine, Pœhl représente ce pouvoir par $[\alpha]_D = -14{,}08 - 0{,}493\,q$ (où q indique la quantité d'eau dissolvante). La myosine-peptone possède un pouvoir rotatoire moindre.

Les peptones sont beaucoup plus facilement dialysables que les autres substances albuminoïdes.

Elles sont très solubles dans l'eau. Elles précipitent au contraire par l'alcool absolu, mais elles se dissolvent, même à froid, dans l'alcool à 70° centésimaux. Les solutions de gélatine qui se comportent comme elles avec la plupart des réactifs, précipitent par l'alcool à 70° cent. Leur contact prolongé avec l'alcool ne rend pas les peptones insolubles.

A l'état sec elles sont amorphes, blanches, inodores, hygroscopiques, de saveur un peu amère et muqueuse. Elles s'altèrent au-dessus de 140° en se déshydratant et fondent à 200°. Leur solution est légèrement acide. Elles chassent, lentement à froid, l'acide carbonique des carbonates de chaux ou de baryte et donnent ainsi des peptonates très solubles. Elles paraissent aussi s'unir aux acides. Elles se dissolvent dans l'acide acétique cristallisable. Additionnées de quelques gouttes de solutions de sulfate de cuivre et de lessive de soude très étendues, elles se colorent en beau rose (*réaction de Piotrowsky*). L'acide nitrique, ni les autres acides ne les précipitent, même en présence des sels neutres alcalins. L'acide métaphosphorique fait seul exception; encore le précipité qu'il détermine se dissout-il dans un excès de réactif. Le tanin ainsi que l'acide picrique donnent un précipité volumineux mais incomplet; les sels biliaires les précipitent en présence des acides. Une solution de nitrate d'argent ammoniacal les colore peu à peu en rouge brun.

Le ferrocyanure de potassium additionné d'acide acétique ou chlorhydrique ne les précipite pas : ce caractère est commun à la gélatine.

Les acides phosphotungstique et phosphomolybdique, l'iodure de potassium iodurè, précipitent les solutions de peptones légèrement acidifiées. Le sous-acétate de plomb, surtout ammoniacal, l'iodomercurate de potassium, l'iodure de potassium ioduré, les sels d'argent, le chlorure mercurique, les précipitent. L'azotate mercurique neutre, surtout si les chlorures ne sont pas présents ou abondants, sépare complètement les peptones et permet de les doser (*Hallopeau*). Le chlorure de platine précipite la peptone de fibrine et non celle d'albumine; mais toutes les peptones s'unissent à ce réactif. Elles ne se troublent ni par le chlorure ferrique, ni par l'acétate de zinc, ni par celui de cuivre.

On voit que la plupart de leurs réactions rapprochent les peptones des alcaloïdes naturels. On peut les distinguer toutefois, sous le microscope, au moyen de l'alcool à 95 pour 100 légèrement acidulé d'acide chlorhydrique ou mieux d'acide tartrique (*Errera*); ce réactif ne les dissout pas, tandis qu'il dissout les alcaloïdes ou leurs sels.

Peut-on remonter des peptones aux albuminoïdes primitifs? Henninger en chauffant à 80° la peptonalbumine pure avec de l'acide acétique anhydre, éliminant l'excès d'acide par distillation et soumettant le reste à la dialyse, obtint sur le dialyseur un liquide coagulable à l'ébullition, précipitable par l'acide nitrique, le ferrocyanure de potassium et divers autres sels métalliques. De son côté, Hoffmeister, en maintenant les peptones à 140° puis en reprenant par l'eau, observa que le résidu insoluble avait quelques-unes des réactions de l'albumine coagulée. On a même avancé qu'il suffisait d'introduire de la peptone pure dans du sulfate de soude fondu dans son eau de cristallisation pour la transformer en albumine.

Suivant Danilewski, si l'on prend une solution de peptone *bien pure*, qu'on en sature exactement à 50° une moitié par de l'acide chlorhydrique et l'autre par la soude, puis qu'on mélange les deux parties, on obtient un liquide qui aurait les propriétés des albumoses (?).

En agissant sur elles, les acides aidés de la pepsine continuent à transformer peu à peu les peptones. Suivant le précédent auteur, il se ferait ainsi une substance qu'il nomme *glutinoïde*, corps qui gélatiniserait lorsqu'il est abondant. En même temps apparaissent des amides complexes, de l'amido-phénol, de l'inosite, de la leucine, de l'acide hydantoïque et dans certains cas, de la tyrosine [1].

Si la putréfaction intervient, il se fait, suivant Poehl, la ptomopeptone qui a perdu tout pouvoir rotatoire et qui donne facilement de la tri-

[1] Des peptones, ou plutôt les combinaisons de peptones avec les acides, se forment lorsqu'on traite les albuminoïdes par les acides minéraux un peu concentrés (Voir PAAL, *Bull. Soc. Chim.*, (3), t. XIV, p. 267 et suivantes). Ces solutions précipitent par l'acide phosphomolybdique. En chauffant ces phosphomolybdates avec de la baryte on obtient les peptones correspondantes.

méthylamine par les alcalis, ainsi qu'une ptomaïne fixe, à chlorhydrate cristallisé, signalée par Tanret [1].

On a déjà dit que les matières albuminoïdes longtemps laissées au contact des sels neutres (chlorures, azotates alcalins) se dissolvent peu à peu et passent à l'état d'albumoses et même de peptones. En particulier, Limbourg a reconnu ce fait pour la fibrine laissée au contact de l'azotate de potassium.

Peptones de trypsine. — Ainsi que nous le verrons (*Digestion pancréatique*), le ferment principal du pancréas, la trypsine, peptonise les matières protéiques en liqueur neutre ou alcaline.

Si l'on fait avec ce ferment une digestion d'albuminoïdes dans de l'eau faiblement alcalisée par du carbonate sodique, on observe la formation de protéoses ou albumoses pancréatiques. On peut séparer ces albumoses en arrêtant la digestion à temps et traitant le produit par les méthodes ci-dessus indiquées. L'hémialbuminose ainsi préparée est soluble dans l'alcool à 40° centésimaux. Elle est acide, précipitable par l'acétate de zinc et le ferrocyanure de potassium acétique.

Les peptones pancréatiques vraies peuvent se préparer en ajoutant au produit de la digestion par la trypsine un peu d'acide acétique, puis une petite quantité d'acétate de sodium et de perchlorure de fer, portant à 100° pour éliminer les globulines et les propeptones, ajoutant ensuite à la liqueur un cinquième de son volume d'acide sulfurique, précipitant les peptones par l'acide phosphotungstique, enfin décomposant ce précipité par l'hydrate de baryum. La liqueur débarrassée de baryte précipite par l'alcool fort les peptones qui s'étaient formées.

On peut aussi séparer les albumoses en les précipitant par le sulfate d'ammoniaque en excès ; les peptones seules restent dissoutes. On les purifie en évaporant la liqueur, reprenant par l'alcool qui dissout ces peptones, distillant et soumettant le résidu à la dialyse.

Les peptones pancréatiques sont solubles dans l'alcool à 75° centésimaux. Elles s'unissent aux acides et aux alcalis. Leurs propriétés et réactions se confondent avec celles des peptones de pepsine, notamment le pouvoir rotatoire de certaines d'entre elles, celles de fibrine par exemple. Leur composition, et leurs combinaisons avec le chlorure de calcium, sont identiques (*Otto*). Le réactif de Millon les colore à chaud en rouge.

Ces faits semblent démontrer la grande analogie, sinon l'identité, des peptones d'origine pepsique et trypsique, quoique le mode de peptonisation et le milieu où elles se forment soit sensiblement différent. Il

[1] *C. rend.*, *Acad. sciences*, XCII, 1193.

est certain que la trypsine transforme plus rapidement que la peptone les albuminoïdes en peptones complètes; elle tend à hydrolyser celles-ci profondément et fait apparaître la tyrosine, la leucine, l'acide aspartique, etc., qui se séparent définitivement à l'état cristallisé de la molécule albuminoïde.

D'après Poehl, Kühne et Chittenden, l'antialbumose de Kühne (second terme de dédoublement des albuminoïdes par le suc gastrique) ne se transformerait en peptone correspondante que sous l'influence du suc pancréatique constituant ainsi l'*antipeptone*, différente de la peptone pepsique, ou *amphopeptone*, en ce que sous l'influence prolongée de la trypsine la première ne donne jamais de tyrosine.

ONZIÈME LEÇON

TOXALBUMINES ET FERMENTS SOLUBLES

Comme *Appendice* à l'étude des principes protéiques, nous donnerons dans cette Leçon les principaux renseignements que l'on possède à cette heure sur les albuminoïdes à caractères toxiques produits par les animaux et les plantes. Quoique la propriété d'être vénéneuses ne suffise pas pour en faire, au point de vue chimique, une classe à part, ces substances, jouent un trop grand rôle en physiologie, on s'en est trop occupé depuis quelques années à propos des virus et des venins, pour que nous les passions sous silence et même que nous ne séparions pas leur étude de celle des autres corps protéiques.

Il faut remonter jusqu'en 1843 pour trouver la première mention d'un albuminoïde vénéneux. A cette époque le Prince Lucien Bonaparte, étudiant le venin de vipère [1], fit la remarque que son principe actif, l'*échidnine* est de nature protéique. De 1860 à 1883, en Amérique, Weir Mitchell d'abord, puis T. Reichardt [2] confirmèrent et développèrent les observations de L. Bonaparte dans leurs recherches sur les venins de serpents américains (*Crotale*, *Daboia*, etc.). Plus tard, ces observations furent reprises en Angleterre, et précisées au point de vue chimique, par Norris Wolffenden qui, en 1886, sépara du venin de vipère et de celui de cobra une albumine, une globuline et une acidalbumine. Ces deux dernières surtout furent reconnues par lui très toxiques.

[1] *Gazetta toscana delle Sciencie médicofisice*, 1843, p. 169.
[2] *Smithsonian Contributions*, 1860; p. 97; et 1868; p. 136. — *Experimental contributions to the toxicology of Rattlesnake venom*, New-York, 1868.

En 1888, en Italie, A. Mosso découvrit dans le sang d'anguille et des murénides une séroalbumine, extrêmement vénéneuse. Depuis on a trouvé que les sangs de couleuvre, vipère, salamandre, hérisson, contiennent aussi des corps albuminoïdes toxiques. Injectés sous la peau, ces divers sangs tuent à des doses à peine trois fois plus fortes que celles du venin de vipère.

Les champignons et les microbes fournirent à leur tour leur contingent d'albuminoïdes toxiques. D'après Brieger, les toxines sécrétées par les microbes du choléra, de la fièvre typhoïde, du charbon, de la diphtérie, etc., sont de nature albuminoïde.

Enfin des corps protéiques très dangereux ont été découverts dans les fruits du ricin (*ricine*, de l'*abrus precatorius* ou jéquirity (*abrine*), du lupin jaune, dans l'écorce d'acacia (*rubine*) et d'autres légumineuses.

Divers composés vénéneux, doués de fonctions diastasiques, ont été signalés dans les sécrétions microbiennes ou animales : tels sont les toxines de la diphtérie et du tétanos, le *toxifibrinogène* de Wooldridge, et les ferments digestifs normaux de l'organisme eux-mêmes qui, lorsqu'on les introduit directement dans le sang ou sous la peau, produisent, à petite dose, des phénomènes d'intoxication.

Mais entre ces divers agents toxiques, il y a lieu de distinguer : les uns se comportent comme des albuminoïdes proprement dits, les autres comme des nucléines, d'autres doués ou non de propriétés zymasiques ont une composition qui peut ne pas être albuminoïde. Toutes ces toxines méritaient donc une étude à la fois générale et complète. Nous l'avons faite ailleurs ([1]). Ici, nous nous bornerons à donner les caractères généraux, spécifiques, de ces corps et à dire ce que l'on sait des plus importantes et tout particulièrement de celles qui sont de nature albuminoïde.

Caractères des toxines. — En général, les toxines sont des substances albuminoïdes ou des dérivés plus ou moins prochains de ces albuminoïdes; quelquefois elles sont riches en phosphore et appartiennent à la classe des nucléines. Par leurs caractères généraux, elles tendent à se rapprocher des alcaloïdes proprement dits; certaines d'entre elles, celles du charbon par exemple, jouissent à la fois de propriétés albuminoïdes, en même temps qu'elles bleuissent faiblement le tournesol et forment des sels définis avec les acides. D'ailleurs nous savons que les caractères de bases faibles ont été reconnus aux corps albuminoïdes proprement dits, qui passent par degrés insensibles de cette classe à celle des composés alcaloïdiques ordinaires.

Beaucoup de toxines répondent à la réaction xanthoprotéique, à

([1]) *Les toxines microbiennes et animales*, Paris. 1896, *Société des éditions scientifiques*.

celle du biuret, à celles de Millon et d'Adamkiewicz. Beaucoup se séparent de leurs solutions par addition de sulfate de magnésie (*globulines*) ou seulement par un excès de sulfate d'ammoniaque (*sérine, albumoses*). Ces sels doivent être employés en poudre et en excès. Elles précipitent par le ferrocyanure de potassium acétique, partiellement par le sublimé, plus complètement par les nitrates de mercure ou d'argent, ainsi que par les iodures doubles de sodium et de mercure ou de potassium et de bismuth. L'alcool fort les précipite. Elles sont insolubles dans l'éther et le chloroforme. Ce sont là autant de caractères propres aux albuminoïdes. Mais il est des toxines, placées à la limite de cette classe, qui tout en présentant plusieurs de ces réactions, ne sont cependant plus des corps à proprement parler protéiques. Telle est la toxine du gonocoque, et les diverses nucléines. Il en est enfin qui entrent franchement dans la classe des alcaloïdes.

Les toxines se dissolvent généralement bien dans la glycérine et peuvent s'y conserver. Leurs solutions aqueuses s'altèrent et se putréfient. Elles sont détruites les unes à 50°, les autres entre 75 et 100° (*toxines des venins*), les autres au-dessus de 100° seulement (*tétanos, morve*).

Le plus souvent, mais non toujours, elles contiennent du soufre et du phosphore (la toxine du gonocoque de Neisser n'est pas sulfurée). La plupart n'exercent pas de pouvoir digestif sur les albuminoïdes et ne modifient pas les hydrates de carbone comme le font les pepsine, trypsine et diastases.

Au point de vue de leur rôle chimique dominant nous concluons donc que beaucoup des principes actifs des virus et venins sont de nature albuminoïde ou nucléo-albuminoïde; que d'autres, telles que la *tuberculine* sont nucléiniques par leurs propriétés et leur composition; que d'autres, telles que les toxines du tétanos de S. Martin, tout en gardant les caractères des corps protéiques, se rapprochent beaucoup des alcaloïdes proprement dits; qu'il en est qui entrent franchement dans cette dernière classe; que d'autres enfin, comme la toxine du gonocoque, doivent être placées parmi les dérivés les plus prochains des albuminoïdes dont ils conservent encore la plupart des caractères généraux sans se confondre toutefois avec eux.

Les toxines produites par les microbes infectieux doivent être rapprochées des zymases en ce sens que leur action définitive paraît, jusqu'à un certain point, indépendante de leur masse et que des quantités impondérables suffisent à provoquer des troubles morbides graves et des modifications profondes de la nutrition. D'après L. Vaillard ([1]) 2 gouttes de culture *stérilisée* de tétanos suffisent à tuer un cheval

([1]) *Compt. Rend., Acad. sciences*, t. CXX; p. 1181.

vigoureux. Ces cultures laissant à peine de 3 à 5 pour 100 d'extrait, dont une forte proportion est minérale, on peut admettre que ces 2 gouttes qui pesent 0 gr. 1, contiennent au maximum 0 gr. 001 de toxine. Cette quantité tue un cheval de 600 kilogrammes, soit plus de 600 millions de fois son poids de matière vivante.

Introduits dans l'économie, ces poisons tendent à y faire naître une *antitoxine* qui sature ou compense ces toxines. Un animal accoutumé peu à peu au virus tétanique ([1]) donne un sang dont le sérum contient une antitoxine vénéneuse, mais d'action contraire à l'agent toxique qui l'a fait naître, et d'une constitution chimique qui semble comparable. Le pouvoir de ces *antitoxines* ainsi sécrétées sous l'influence des poisons virulents par les cellules du vacciné touche au merveilleux : d'après Vaillard, il suffit de 0 cc., 000 000 000 000 000 001 soit un *quintillionième* de centimètre cube, de sérum d'un animal vacciné au maximum contre le tétanos pour préserver une souris des effets d'une dose mortelle de toxine tétanique. C'est-à-dire que ce sérum (et par conséquent la quantité relative encore bien plus petite d'antitoxine spécifique qu'il contient) agirait sur 20 quintillons de fois son poids d'être vivant pour produire une réaction contraire à celle de la toxine correspondante. Ce sont là des faits inexplicables chimiquement à cette heure.

L'expérience a montré, disions-nous, que les corps qu'on a tenté d'isoler de ces cultures filtrées sur biscuit de porcelaine, corps en qui résident ces pouvoirs redoutables, sont albuminoïdes ou nucléiniques, ou très rapprochés de ces deux classes de composés. Admettre, comme on l'a quelquefois fait, que ces corps ne sont que les supports des vraies toxines encore inconnues ; qu'ils doivent leur effrayante toxicité à des substances non isolées, hypothétiques qui n'existeraient dans ces extraits qu'en quantités relatives inappréciables, substances que les albuminoïdes toxiques qu'on isole se borneraient à entraîner au moment où elles se précipitent, serait attribuer sans preuve à des agents que nous n'avons jamais vus, une puissance à peu près infinie, ce que rien ne nous autorise à faire *à priori*.

Nous allons dire ce que l'on sait de plus précis sur chacune des toxines qui ont été le mieux étudiées.

TOXINES VÉGÉTALES

Abrine. — C'est le poison albuminoïde de la graine d'*abrus precatorius* ou *jequirity*. Ehrlich en a reconnu la nature protéique. Elle existe dans l'infusion aqueuse faite à 30° de cette graine germée ou non.

[1] Au sujet de la vaccination et de l'immunisation, voir mon ouvrage déjà cité : *Les toxines microbiennes*, p. 564 et suivantes.

On peut l'en précipiter à l'état impur par de l'alcool concentré, redissoudre le précipité dans l'eau et ajouter à la solution du sulfate d'ammoniaque en poudre qui la sépare. On purifie l'abrine par dialyse. Elle jouit des principales propriétés des albuminoïdes ordinaires et en particulier des vitellines. Ses solutions se troublent à chaud en perdant en grande partie leur activité. Les acides organiques ou minéraux affaiblis agissent de même.

Le pouvoir rotatoire de l'abrine est $[\alpha]_j = 66°8$. Elle fluidifie l'empois d'amidon.

Par injection sous-cutanée, à la dose de 1 milligramme et moins, l'abrine tue un lapin en 24 heures. Si on l'absorbe par la bouche, il faut des doses au moins centuples. L'activité de l'abrine ne disparaît pas en présence des antiseptiques ou des ferments digestifs.

Ricine, etc. — C'est une substance physiologiquement et chimiquement analogue à l'abrine. On la retire des graines de ricin qu'on traite par de l'eau tiède ; on la sépare de cette infusion comme il a été dit pour l'abrine. La ricine se dissout dans l'eau et dans la glycérine ; elle est putrescible et très difficilement dialysable. Elle précipite par les acides minéraux étendus, par l'acide acétique et par le ferrocyanure de potassium acétique. Elle répond aux réactions générales des albuminoïdes. Conservée à l'état sec, elle perd peu à peu son activité. $0^{mgr},03$ (ou 3 centièmes de milligramme de ricine) tuent un lapin par injection sous-cutanée, alors qu'il en faut près de 3 milligrammes pour le tuer par l'estomac. L'action de la ricine, comme celle de l'abrine, n'est pas immédiate. Il faut, pour quelle agisse, un certain temps *d'incubation*.

On retire de l'écorce de l'acacia, du lupin et de beaucoup de légumineuses des substances douées de propriétés semblables.

SUBSTANCES PROTÉIQUES DES VENINS

Les venins, et en particulier ceux de serpents, contiennent des substances protéiques très toxiques. Nous avons dit plus haut comment elles ont été découvertes. Les travaux les plus précis à ce sujet sont ceux de Norris Wolffenden sur les venins de cobra, de vipère et de daboia[1]. Ce savant montra que ces venins dialysés ne fournissent pas sensiblement de peptones, mais qu'il reste sur le dialyseur trois matières albuminoïdes qu'on peut séparer par les précipitants salins classiques : une *globuline*, une *sérumalbumine* et une *acidalbumine*. Chacune d'elles agit différemment sur les animaux inoculés : la globuline paralyse les centres respiratoires et détruit probablement le principe coagulant du

(1) *Journal of Physiolog.*, 1886, p. 327.

sang; la sérumalbumine tue par paralysie ascendante de la moelle; l'acidalbumine agit comme la globuline, mais plus faiblement qu'elle. Grâce à l'analyse physiologique, MM. Physalix et Bertrand ont montré que le venin de vipère contient trois substances bien distinctes : l'*échidnase*, qui détermine dans le tissu cellulaire de l'envenimé un œdème hémorragique énorme sans doute par destruction du pouvoir coagulant, et que la chaleur détruit rapidement à 90°; l'*échidnotoxine*, qui produit les troubles nerveux et vasomoteurs observés dans cet empoisonnement; enfin l'*échidnovaccin*, peu toxique et doué de propriétés vaccinantes. Ce dernier résiste à la chaleur. Chose plus intéressante encore, découverte par Physalix [1], lorsqu'on filtre une solution aqueuse de venin de vipère à travers le biscuit de porcelaine, seul l'échidnovaccin traverse le biscuit; de telle sorte que la liqueur ainsi obtenue est à peine nuisible, mais qu'elle est très vaccinante. Les échidnases ne sont pas sensiblement toxiques par la voie intestinale.

Chaque venin contient ses albuminoïdes nuisibles ou vaccinants spéciaux; il est toutefois remarquable de voir que les sérums antivenimeux, obtenus par M. Calmettes [2], sont généralement antivenimeux pour tous les venins de serpents, quelle que soit leur origine.

Les toxalbumines des venins (échidnases, échidnines, etc.) sont solubles dans l'eau, parfaitement neutres, incolores, inodores, insapides, incristallisables, en grande partie incoagulables par la chaleur. Elles ne précipitent pas par l'acétate de plomb. Elles répondent à la composition générale des albuminoïdes; elles sont très putrescibles; mélangées à l'empois d'amidon, elles ne le saccharifient pas.

La chaleur modifie leur action vénéneuse à des températures variables. Le venin de *cobra* et celui d'hoplocéphale gardent presque toute leur puissance à 100° même si on les chauffe durant plusieurs minutes. A cette température, celui de *daboia* perd ses propriétés convulsivantes, mais non sa toxicité. Ceux de *pseudechis* et de *vipère* sont détruits entre 95° et 97°. Leurs effets résistent à l'action des agents chimiques les plus variés et les plus puissants.

ALBUMINOIDES DES SANGS VENIMEUX

Les anguilles, congres, murènes, salamandres, crapauds, hérissons, etc., ont un sang venimeux. H. et A. Mosso ont fait une étude détaillée de la matière toxique du sang d'anguille [3]. Ils lui ont donné le nom de *ichtyotoxine*. Elle se prépare en précipitant le sérum

(1) *Compt. rend., Acad. sciences*. 1896.
(2) *Les toxines microbiennes*. Ouvrage déjà cité, p. 500.
(3) *Arch. ital. de Biolog.*, X; 141 et XII; 229.

de ce sang par le sulfate d'ammoniaque en poudre ajouté à saturation, lavant les flocons qui se forment avec une solution de ce même sel, les reprenant par l'eau, soumettant la solution à la dialyse, filtrant de nouveau pour enlever les globulines devenues insolubles, enfin évaporant dans le vide le liquide qui ne contient plus que la séroalbumine toxique. $0^{gr},002$ de cette substance tuent presque instantanément, par injection sous-cutanée, 1 kilogramme de chien ou un lapin. L'ichtyotoxine n'est pas vénéneuse par injection stomacale. D'une saveur d'abord légèrement salée, elle laisse sur la langue après 15 à 30 secondes, une sensation phosphorée, âcre et chaude.

L'ichtyotoxine ne dialyse pas à travers le papier parchemin. L'alcool la précipite de ses solutions aqueuses.

Elle paraît représenter une simple variété de la séroalbumine ordinaire du sang dont la rapprochent toutes ses propriétés générales.

La globuline et les zymases, qui accompagnent l'ichtyotoxine, ne paraissent pas sensiblement vénéneuses.

Les acides minéraux et organiques ainsi que les alcalis, même à froid et en solutions étendues, font perdre peu à peu, et pour toujours, à l'ichtyotoxine, ses propriétés vénéneuses.

Les sangs des ophidiens contiennent tous des matières protéiques analogues.

TOXALBUMINES DES MICROBES VIRULENTS

On a retiré peu de substances définies des sécrétions microbiennes vénéneuses. On sait seulement que ces produits sont très complexes, et que parmi leurs agents les plus redoutables se trouvent des substances albuminoïdes ou nucléiniques. Chimiquement, celles-ci sont à la limite des substances franchement alcaloïdiques. Physiologiquement, elles jouent souvent le rôle de zymases.

Tuberculine. — Celle de ces toxines qui a été d'abord le mieux étudiée est la substance albuminoïde sécrétée par le bacille de la tuberculose. Koch lui a donné le nom de *tuberculine*. Après bien des tentatives Brieger et Proskauer, s'adjoignant à Koch, l'ont préparée à l'état le plus actif de la façon suivante : à 100 centimètres cubes d'une culture filtrée de bacilles tuberculeux, on ajoute 150 cent. cub. d'alcool absolu. Il se fait un précipité floconneux brun, surmonté d'une liqueur colorée. On décante celle-ci au bout de 24 heures, et on l'additionne de son volume d'alcool à 60°. On agite et laisse au repos. On redissout le précipité qui s'est formé et on le reprécipite de nouveau par de l'alcool à 60° centésimaux; en répétant ainsi l'opération,

on obtient un dépôt floconneux qu'on lave à l'alcool fort et qu'on dessèche.

La tuberculine ainsi préparée forme une masse amorphe, blanche, grisâtre si on l'a chauffée à 100°.

Elle est très active : à la dose de 0gr,002 à 0gr,005 elle élève la température de l'homme de 1°,5 à 2°,5. Une injection de 0gr,005 peut amener des troubles graves. Chez les animaux déjà tuberculisés ces faibles proportions sont encore beaucoup trop fortes ; il suffit souvent chez eux de 0gr,0001 à 0gr,0002 pour provoquer un véritable accès de fièvre, avec toux, frisson, céphalalgie, sueurs, ascension de la température de 2 à 3°.

La tuberculine purifiée, comme il a été dit plus haut, contient de 16 à 20 pour 100 de cendres presque uniquement composées de phosphates de potasse et de magnésie, avec quelques chlorures. L'acide phosphorique forme plus de la moitié des substances minérales. La composition de la tuberculine (calculée abstraction faite de ces cendres) répond à C = 47,02 à 48,13 ; H = 7,55 à 7,06 ; Az = 14,45 à 14,46, S = 1,14 à 1,17 ; O et Ph = 29,84 à 29,18. Il est extrêmement probable que ce corps est une nucléoalbumine et que le phosphore trouvé dans ses cendres y préexistait à l'état organique. Elle possède d'ailleurs toutes les réactions générales caractéristiques des albuminoïdes. L'acide phosphotungstique mêlé d'un acide minéral en excès, l'acétate ferrique en solutions neutralisées par la soude et à chaud, l'acide tannique la précipitent complètement.

L'acide nitrique fait naître dans ses solutions un précipité qui augmente peu à peu. L'acide acétique la louchit, mais un excès redissout ce louche.

Chauffée à 100° elle conserve toute sa toxicité.

Toxalbumines du tétanos. — Brieger et Fränkel ont séparé des cultures du *bacille tétanique*, par précipitation au moyen d'alcool (on a depuis mieux réussi avec le sulfate d'ammoniaque et le sulfate de magnésie), une toxalbumine à laquelle il faut attribuer les principaux effets de ce dangereux virus. C'est une substance répondant aux propriétés générales des albuminoïdes, très difficilement dialysable, et probablement diastasique. En effet, son activité est profondément modifiée lorsqu'on la chauffe 40 minutes à 60° ; à 65° elle est, presque entièrement devenue inerte. Les alcalis très affaiblis paraissent la modifier un peu ; les acides minéraux moyennement concentrés l'altèrent. Les solutions conservées à l'obscurité et à l'abri de l'air gardent toute leur puissance. Celle-ci se dissipe au contraire à l'air et à la lumière. Le poison tétanique possède la propriété d'être entraîné en grande partie par les précipités gélatineux (alumine et surtout phosphate tribasique de chaux) qu'on fait naître dans ses solutions.

Elle est apte à liquéfier la gélatine et à digérer la fibrine, soit par elle-même, soit grâce à un ferment qui l'accompagne.

Toxalbumines du choléra. — Les liqueurs filtrées sur biscuit provenant des cultures du vibrion du choléra asiatique, lorsqu'on les sature de sulfate d'ammoniaque en poudre, laissent se séparer diverses albumoses toxiques. Celles-ci reprises à leur tour par l'eau et additionnées de sel marin en excès donnent un nouveau précipité; la liqueur restante, saturée de sulfate d'ammoniaque, laisse se séparer des flocons d'une seconde albumose toxique. La *protoalbumose* et surtout la *deuteroalbumose* ainsi isolées, dissoutes dans l'eau et injectées hypodermiquement aux animaux produisent chez eux les désordres du choléra. Si l'on agit avec précaution et par doses graduées et successives, on peut avec la deuteroalbumose parvenir à créer la tolérance et à immuniser les animaux contre le virus cholérique.

Toxines du charbon. — Pour préparer les toxalbumines du bacille charbonneux, Hankin[1] cultive ce microbe dans une solution d'extrait de viande stérilisée mêlée de fibrine divisée. Au bout d'une semaine environ de culture à 15°, on filtre et après très légère acidulation par l'acide acétique, l'on ajoute à la partie limpide un excès de sulfate d'ammoniaque en poudre. Le précipité floconneux qui se forme est lavé avec une solution du même sel, repris par l'eau et soumis à la dialyse. Les sels enlevés, la liqueur qui reste est concentrée à 40° dans le vide et versée goutte à goutte dans de l'alcool. Il se fait un précipité que l'on sèche.

C'est une substance albumineuse très toxique. Si on l'injecte sous la peau par très petites doses à la fois, les animaux peuvent s'y accoutumer: ils acquièrent ainsi une immunité passagère contre le charbon. Deux gros rats ayant reçu chacun 2 centimètres cubes d'une solution de cette albumose à 1 pour 100 furent pris, après 10 minutes, de désordres dans les mouvements, de paralysie, d'anhélation, mais ils se rétablirent. Cette substance est douée d'ailleurs des propriétés chimiques bien connues des protéoses ou albumoses.

Toxines de la diphtérie. — Dans leur beau travail sur les toxines de la diphtérie, Roux et Yersin[2] ont établi que l'agent pathogène du bacille spécifique de cette maladie est une diastase. Ils montrent que la chaleur de 58° atténue son action immédiate qui semble disparaître complètement à 100°. Ce n'est là toutefois qu'une apparence, car les animaux qui ont reçu en injections sous-cutanées cette

(1) *British med. Journ.*, 12 octobre 1889 et 12 juillet 1890.
(2) *Ann. Inst. Pasteur*, II, 632 et VIII, 611

diastase préalablement chauffée dépérissent très lentement et finalement succombent. La toxine diphtérique a la propriété d'être facilement entraînée par les précipités gélatineux (alumine et surtout phosphates de chaux) qu'on fait naître dans ses solutions. Enfin l'action de ce poison ne se fait sentir qu'en milieu alcalin. Ce sont là des propriétés qui lui sont communes avec certaines diastases digestives, la trypsine, par exemple. Mais cette toxine ne peptonise pas la fibrine et ne saccharifie pas l'amidon.

Elle est très sensible à l'action de l'air et de la lumière qui l'altèrent. Elle précipite de ses solutions par l'alcool qui lui enlève peu à peu sa toxicité. Enfin elle est assez facilement dialysable.

Ce poison, si puissant quand on l'introduit sous la peau, peut être ingéré sans danger par les cobayes et les pigeons.

La toxine diphtéritique purifiée (?) par Brieger et Frænkel grâce à plusieurs précipitations par l'alcool, contient $C=45{,}35$; $H=71{,}13$; $Az=16{,}55$; $S=1{,}39$ [1]. Elle est moins active que celle de Roux et Yersin.

FERMENTS DIGESTIFS

Tous les ferments digestifs végétaux ou animaux, lorsqu'on les introduit sous la peau ou dans les veines, qu'ils soient albuminoïdes ou nucléiniques, produisent, à faible dose, des phénomènes d'empoisonnement. Il en est de même, mais à un moindre degré, des produits directs de la digestion des albuminoïdes : albumoses, peptones, etc.

On remarquera que plusieurs des ferments digestifs ont été signalés dans les microbes ; la *pepsine* dans le bacille charbonneux, le bacille du choléra et les myxomycètes ; la *présure* dans les cultures pyocyaniques, le B. prodigiosus, etc., l'invertine dans un grand nombre de microbes et de moisissures.

Hildebrandt a démontré que $0^{gr},1$ de pepsine injecté sous la peau tue un lapin en 2 ou 3 jours. La température s'élève d'abord et un accès de fièvre se déclare une heure après l'injection. L'animal est pris de tremblements, de vomissements, de dyspnée, d'amaigrissement, quelquefois de convulsions. Il meurt dans le coma. La *trypsine* injectée dans le sang paralyse le cœur et les nerfs. Elle occasionne des nécroses.

Ces ferments, aussi bien que la papaïne de Wurtz, qui a les mêmes propriétés physiologiques, présentent les caractères généraux et ont la composition des matières albuminoïdes. En voici deux analyses :

(1) Nous ne donnons ces nombres que pour mémoire.

	Trypsine de Lœw.	Papaïne de Wurtz.
	—	—
Carbone	52,75	52,36
Hydrogène	7,51	7,37
Azote	16,55	16,94
Soufre, Oxygène	23,19	»
Cendres	1,77	2,60

On doit rapprocher ces ferments des nucléoalbumines, vu leur richesse en cendres phosphorées et leur produits nucléiniques de décomposition.

Le ferment inversif, qu'il soit sécrété par la levure de bière, par l'aspergillus niger, ou par d'autres moisissures, ou qu'on l'extraie du foie ou du tube intestinal, est essentiellement pyrétogène. Ces effets ont été découverts par Roussy [1]. Quelques dixièmes de milligramme par kilogramme déterminent chez les mammifères un accès de fièvre typique : frisson, fièvre, élévation de la température jusqu'à 41 et 42°; pouls petit, intermittent, peau sèche, enfin au bout de 5 à 6 heures, sueurs abondantes et retour à la santé.

L'invertine est très soluble dans l'eau, mais insoluble dans les dissolvants carbonés. Elle est neutre au papier. Déposée sur la langue elle produit au bout de quelque temps un sentiment d'âpreté et une sensation de strangulation qui s'étend au larynx. Les acides phosphotungstique et phosphomolybdique forment dans ses solutions un trouble, et plus tard un précipité. L'iodure de mercure et de potassium, de bismuth et de potassium, l'iodure de potassium ioduré ne la précipitent pas.

Comme la diastase du malt, l'*invertine* ou *sucrase* ne paraît pas albuminoïde, mais bien plutôt nucléinique. Voici quelques analyses de ces deux substances :

	INVERTINE.		DIASTASE DU MALT.	
	(*Barth.*)	(*Donath.*)	(*Zulkowski.*)	(*Lintner.*)
	—	—	—	—
Carbone	44,20	40,48	47,57	46,66
Hydrogène	8,50	6,88	6,49	7,35
Azote	6,4 à 5,5	9,47	5,14	10,41
Soufre	0,63	»	3,16	1,12
Oxygène	»	»	37,64	»
Cendres, 20 °/₀ formées surtout de phosphates.				4,79

Ces ferments aptes à transformer par hydratation non plus les matières albuminoïdes, mais les hydrates de carbone, sont encore azotés et sulfurés, mais, on le voit, ils ont une composition très sensiblement différente de celle des albuminoïdes dont ils se séparent aussi par leurs propriétés

[1] *Bull. Acad. médecine Paris*, 12 fév. et 12 mars 1889; *Mémoires de l'Acad. de méd.*, t. XXXVII, fascicule 1er. — *Séances de la Soc. de Biolog.*, 30 mars, 27 avril et 25 mai 1895

générales. La diastase du malt de Zulkowski était soluble dans la glycérine dont elle précipitait par l'alcool; elle précipitait aussi de ses solutions par le sulfate de magnésie en excès mêlé d'acide acétique; elle donnait très légèrement la réaction du biuret, mais elle ne répondait pas aux réactions générales des albuminoïdes. Injectée sous la peau ou dans les veines la diastase du malt élève la température des animaux et produit à dose même assez faible, des désordres pathologiques.

DOUZIÈME LEÇON

DÉRIVÉS AZOTÉS COMPLEXES DES ALBUMINOÏDES : COLLOÏDINE; CHITINE. — NUCLÉINES PROTAGON; CÉRÉBRINES, LÉCITHINES. — PIGMENTS DIVERS

Nous décrirons dans cette leçon les dérivés les plus directs des substances protéiques, dérivés qui tout en ayant perdu les caractères généraux des albuminoïdes, s'en rapprochent par quelques-unes de leurs réactions et par leur complexité. Ce sont généralement des substances amorphes azotées, intermédiaires de composition et de propriétés entre les albuminoïdes et leurs dérivés cristallisables plus simples : uréides, amides, alcaloïdes, etc., que l'on décrira plus loin. Nous joindrons à leur étude celle de quelques matières colorantes à fonctions encore mal déterminées.

COLLOÏDINE

Les kystes ovariens gélatineux sont formés d'une multitude de petites loges contenant, dans certains cas, une matière collant aux doigts, tremblotante, se dissolvant lentement dans l'eau qu'elle rend filante, et dont on peut la précipiter par addition d'alcool. Cette matière paraît, d'après les recherches de A. Wurtz, A. Gautier et Cazeneuve, être la même que celle qui constitue la partie principale des tumeurs dites *colloïdes* [1].

Si l'on chauffe à 110° avec de l'eau la matière gélatineuse en question, elle s'y dissout et cette solution présente tous les caractères de celle qu'on obtient très lentement à froid. L'alcool en précipite abondamment des flocons blancs qui, après lavage, se redissolvent entièrement dans l'eau; la solution soumise à la dialyse pour enlever les matières minérales est enfin reprécipitée par l'alcool après concentration.

(1) *Bull. Soc. chim.*, t. XXII, p. 50 et 100.

La colloïdine ainsi obtenue ressemble après dessiccation à de la gomme arabique. Elle donne (difficilement lorsqu'elle a été séchée) des solutions aqueuses, limpides, non coagulables par la chaleur, non précipitables par le tanin ou par les sels métalliques et, par conséquent, entièrement exemptes de substances albuminoïdes ou collagènes. Toutefois les liqueurs contenant de la colloïdine sont colorées à chaud en rouge par le réactif de Millon. Cette réaction appartient, on le sait, à la tyrosine dont se rapproche à d'autres égards encore la colloïdine. Sa composition centésimale : C = 46,15 ; H = 6,95 ; Az = 6.00 ; O = 40,8, peut être, en effet, représentée par la formule $C^9H^{15}AzO^6$, qui ne diffère de celle de la tyrosine $C^9H^{13}AzO^5$ que par $H^2O + O$. Cette composition la place aussi à côté de la chitine, ainsi que Wurtz l'avait depuis longtemps remarqué.

Il ne semble pas douteux que cette substance se rencontre dans beaucoup de liquides filants de l'économie, et qu'elle n'ait été souvent confondue avec la gélatine ou la mucine.

CHITINE. — HYALINE. — CONCHYOLINE. — JECORINE, ETC.

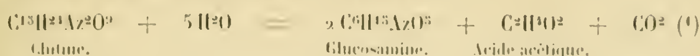
Chitine. — Il existe, dans la carapace des articulés, les trachées des arthropodes, les tendons de quelques insectes, les cellules des échinocoques et dans certains champignons(1), un principe immédiat qui répond presque à la composition de la colloïdine, mais qui en diffère par son insolubilité ; c'est la *chitine*.

Pour la préparer on épuise les carapaces d'écrevisses avec de l'eau acidulée d'acide chlorhydrique qui enlève les parties minérales, puis avec de la soude étendue. Le résidu décoloré par un peu de permanganate est successivement épuisé par l'eau acide, l'eau pure, l'alcool et l'éther. On peut encore dissoudre la substance décalcifiée dans l'acide concentré et la précipiter par un excès d'eau.

La chitine est insoluble dans tous les dissolvants neutres. Elle ne fond pas par la chaleur. Elle ne se dissout pas dans l'acide acétique ni dans la potasse concentrée (ce qui la différencie de la kératine) mais seulement dans les acides minéraux forts, particulièrement dans l'acide chlorhydrique froid qui ne la décompose pas. Bouillie longtemps avec cet acide concentré, elle se transforme en chlorhydrate de glucosamine, $COH\text{-}(CH.OH)^4\text{-}CH^2.AzH^2.HCl$ amide dérivé du glucose. Cette transformation s'opère mieux encore en présence d'un peu d'étain. La chitine donne près de 75 pour 100 de ce sucre amidé, accompagné d'acide acétique et d'un autre acide plus riche en carbone. Il paraît se faire en même temps une sorte de dextrine.

(1) *Compt. rend.*, t. CXX, p. 1000.

En admettant pour la chitine la formule, $C^{15}H^{24}Az^{2}O^{9}$ (ou un multiple), qui correspond bien aux analyses : $C = 46{,}32$; $H = 6{,}4$; $Az = 6{,}2$, on explique ce dédoublement par l'équation :



$$\underset{\text{Chitine.}}{C^{15}H^{24}Az^{2}O^{9}} + 5H^{2}O = \underset{\text{Glucosamine.}}{2C^{6}H^{13}AzO^{5}} + \underset{\text{Acide acétique.}}{C^{2}H^{4}O^{2}} + CO^{2} \text{ (1)}$$

L'acide sulfurique concentré dissout la chitine et la dédouble de même. Versée dans l'eau, cette solution sulfurique laisse se dissoudre un sucre fermentescible $C^{60}H^{100}O^{50}$.

La chitine joue dans l'économie des animaux inférieurs le rôle de l'osséine ou de la chondrine des mammifères. Il est remarquable de voir cette dernière substance se dédoubler aussi sous l'influence des acides en un corps azoté qui réduit le réactif cupropotassique et donner finalement un hydrate de carbone.

Hyaline, etc. — Très voisine de la chitine, l'hyaline forme la vésicule des échinocoques. On la prépare comme la chitine. Sa composition l'en rapproche beaucoup : $C = 45{,}3$ à $44{,}1$; $H = 6{,}5$ à $6{,}7$; $Az = 5{,}2$ à $4{,}5$; $O = 43$ à $44{,}7$.

C'est une matière translucide, opaline, que l'eau et l'alcool ne dissolvent pas, mais qui entre en solution dans l'eau surchauffée à 150°. Elle est insoluble dans l'acide acétique même concentré. Elle se dissout dans les liqueurs alcalines et peu à peu dans les acides. Ses solutions précipitent par les acétates de plomb, le nitrate mercurique, l'alcool.

L'acide sulfurique, pas trop étendu, dédouble l'hyaline à peu près comme la chitine, en donnant un sucre incristallisable dextrogyre.

Krükenberg a extrait des cartilages hyalins de certaines éponges la *chondrosine* ou *spongine* ; des vers, la *spirographine* ; des nids d'hirondelles comestibles, la *néossidine*, etc., substances similaires aux précédentes. Tous ces corps se ressemblent par leur solubilité dans les alcalis affaiblis dont les précipite l'acide acétique ; tous donnent un sucre réducteur $C^{6}H^{12}O^{6}$, par ébullition avec les acides ; tous sont insolubles dans les sucs digestifs. Ces principes doivent donc être rapprochés de la chitine, du chondromucoïde et de la mucine (2).

Conchyoline. — C'est la substance organique des coquilles de gastéropodes. On la prépare en faisant digérer ces coquilles dans l'acide chlorhydrique, lavant le résidu et le portant à l'ébullition avec de la potasse caustique : la conchyoline reste insoluble.

Elle se dissout dans les acides minéraux concentrés et chauds, qui la décomposent en donnant du glycocolle, de la leucine, mais pas de tyrosine ni de glucosamine. Elle ne répond ni à la réaction de Millon, ni à

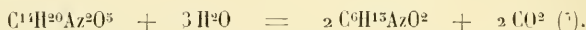
(1) Lobisch propose l'équation $2C^{15}H^{26}Az^{2}O^{10} + H^{2}O = 4C^{6}H^{13}AzO^{5} + 3C^{2}H^{4}O^{2}$.
(2) Zalacostas donne à la spongine la formule $C^{40}H^{64}Az^{12}O^{17}$ (*Compt. rend.*, CVII ; 252).

celle d'Adamkieviez, ni à la réaction xanthoprotéique. Elle aurait la formule $C^{30}H^{48}Az^{9}O^{11}$. (C = 50 ; H = 6 ; Az = 16,6 ; O = 38). J'y ai trouvé un peu de soufre.

Cornéine. — La cornéine ou coraline est la matière organique de certains coraux. Elle répond à la réaction de Millon. Krükenberg lui attribue la formule $C^{30}H^{44}Az^{9}O^{13}$. Par les acides forts elle donne du glycocolle et de la leucine.

Coriine. — Reimer [1] a donné ce nom à la substance interfibrillaire du derme. On l'extrait en faisant macérer la peau fraîche dans l'eau de chaux et précipitant ensuite par un peu d'acide chlorhydrique. Il lui attribue la formule $C^{30}H^{50}Az^{10}O^{23}$. Elle précipite de ses solutions alcalines par les acides, l'alun, le sulfate basique de fer, le tanin [2].

Pupine $C^{14}H^{20}Az^{2}O^{5}$. — Elle a été extraite des peaux de chrysalides et de lépidoptères par Griffiths : on les épuise à chaud par la potasse, l'eau acidulée, l'eau pure, l'alcool et l'éther ; elle reste comme résidu. Les acides minéraux la transforment par hydrolyse en leucine et acide carbonique :



$$C^{14}H^{20}Az^{2}O^{5} + 3H^{2}O = 2C^{6}H^{13}AzO^{2} + 2CO^{2} \text{ (}^{3}\text{)}.$$

Jecorine. — C'est une substance azotée, sulfurée et phosphorée découverte par Drechsel dans le foie, puis dans la rate, les muscles, le cerveau, le sang [4]. Elle répondrait à la formule douteuse $C^{105}H^{186}Az^{5}SPh^{3}O^{46}$. Pour la préparer, le foie mis en pulpe est épuisé par 2 à 3 fois son poids d'alcool très fort. L'alcool est évaporé à 50°, et le résidu est lavé à l'alcool absolu. On agite avec l'éther la partie restée insoluble. La solution éthérée est précipitée par l'alcool à 99° centésimaux. Le résidu est repris par l'eau qui dissout la jecorine. On la précipite par l'alcool absolu après évaporation dans le vide.

C'est une matière blanche, très soluble dans l'eau, dans laquelle elle se gonfle d'abord en donnant une solution opalescente, hygroscopique. Si l'on évapore la solution aqueuse dans le vide il reste un résidu gommeux, difficilement soluble dans l'éther, même en présence de l'eau. Il en est de même du précipité produit par l'alcool dans la solution aqueuse. Le sel marin, les chlorures alcalino-terreux, en solutions concentrées, précipitent la jecorine. Elle est aussi précipitée par l'acétate de cuivre, l'azotate d'argent. Sa solution potassique additionnée d'un sel de cuivre donne à l'ébullition un précipité d'oxydule de cuivre. Le

(1) *Dingler's polyt. Journ.*, t. CCV ; p. 143 ; 248, 358, 457 et 580.
(2) Voir *la conjonctine*, p. 114.
(3) *Compt. rend.*, t. CXV ; p. 320.
(4) Drechsel, *Journ. f. prakt. Chem.*, t. XXXIII ; p. 425 et Baldi, *Arch. de Physiol.* de Du Bois Raymond, 1887. *Suppl. Bd.*, p. 100.

réactif cupropotassique est également réduit. L'eau de baryte y forme des flocons blancs. Les acides détruisent facilement la jecorine : lorsqu'on la fait bouillir quelque temps avec les acides minéraux ou les alcalis il se produit des flocons d'acide stéarique; la liqueur filtrée contient divers corps basiques indéterminés. La jecorine n'est pas colorée par l'iode.

Cette substance paraît devoir être rapprochée des lécithines et surtout des cérébrines (Voir p. 162).

NUCLÉINES

Elles ont été déjà étudiées à propos des Nucléoalbumines (p. 123).

PROTAGONS

Ce sont des corps dont les dédoublements rappellent singulièrement ceux des nucléines. Le protagon ordinaire a été retiré d'abord du cerveau, par Vauquelin et Couerbe qui le nommèrent *matière cérébrale blanche*, puis par Liebreich[1] qui le prépara de la façon suivante :

Le cerveau, débarrassé de sang par injection d'eau à travers les carotides, est épuisé par agitation à 0° avec de l'éther mêlé de son volume d'eau. L'éther enlève la cholestérine; l'eau dissout les matières albuminoïdes et salines. Le résidu est repris par l'alcool à 84° centés., à la température de 45°; la solution filtrée, refroidie à 0°, laisse précipiter des flocons qu'on lave à l'éther froid et qu'on fait cristalliser lentement dans l'alcool tiède. C'est le *protagon*.

Il se présente sous la forme d'une substance blanche composée de groupes d'aiguilles radiées microscopiques quelquefois à formes courbes, réunies en rosaces; d'autres fois, en grains amorphes. Séché à froid, il se transforme en un corps neutre aux réactifs, d'aspect cireux pulvérulent, brillant, léger, non hygrométrique. Il se dissout dans l'alcool chaud à 85 pour 100, mais fort peu dans l'éther. Il se gonfle dans l'eau avec laquelle il forme un empois translucide qui se conserve sans décomposition. Il commence à brunir vers 150° et fond à 200° en un sirop brun foncé. L'acide acétique fort le dissout en l'altérant. L'acide sulfurique le colore en rouge comme la myéline. Les solutions salines chauffées avec celles de protagon donnent un précipité floconneux qui se redissout de nouveau lorsqu'on en sépare les sels. L'alcool et l'éther ne lui enlèvent pas de lécithine.

[1] *Ann. der Chem. u. Pharm.*, CXXXIV, 29. L'existence du protagon contestée par Hoppe-Seyler et Diakonow a été confirmée par Gamgée et Blankenhorn (*Journal of. Physiolog.*, II, 115), puis par Baumstark (*Zeits. physiol. Chem.*, IX, 329 ; enfin par A. Kossel et Freytag.

Bouilli avec de l'eau, le protagon s'altère; cette décomposition devient plus sensible encore lorsqu'on le chauffe avec l'eau de baryte ou avec l'acide chlorhydrique : il se produit dans ce cas tous les dérivés de décomposition des *lécithines* placées dans les mêmes conditions (p. 165), savoir : l'acide phosphoglycérique, la névrine, les acides oléique et stéarique; il se fait aussi de la *cérasine* ou *homocérébrine* et un peu de glycose. Tout porte à rapprocher le protagon de la vitelline de l'œuf et de la conglutine végétale dont le phosphore organique tend à se séparer sous les mêmes influences.

On a trouvé au protagon la composition centésimale suivante :

	Liebreich.	*Gamgée et Blankenhorn.*	*Baumstark.*	*A. Kossel.*
Carbone	67,4	66,39	66,5	66,25
Hydrogène	11,9	10,69	11,02	11,13
Azote	2,9	2,39	2,7	3,25
Phosphore	1,5	1,07	1,05	0,97
Oxygène / Soufre	»	19,46	18,70	0,51

Cette composition correspond aux formules tout à fait empiriques $C^{160}H^{308}Az^{5}PO^{35}$ et $C^{115}H^{241}Az^{4}PO^{22}$.

A. Kossel et Freytag[1] ont reconnu l'existence de plusieurs variétés de *protagons*. Ils proposent de donner ce nom aux substances très complexes qui renferment à la fois du soufre et du phosphore, qui par oxydation au moyen d'acide nitrique donnent des acides gras supérieurs, qui fournissent des sucres réducteurs par l'action des acides minéraux étendus et bouillants, enfin qui, par les alcalis, donnent à température peu élevée, des *cérébrosides*, ces dernières substances se dédoublant à leur tour en ammoniaque, en sucre et en un résidu qui par oxydation au moyen de l'acide nitrique laisse des acides gras supérieurs.

Cérébrine; Cérasine. — La cérébrine n'est pas phosphorée. Elle est faiblement combinée à la lécithine dans le protagon. Elle représente un des produits de dédoublement du protagon. En fait, elle n'apparaît que grâce au traitement du tissu nerveux par les alcalis.

Pour la préparer, la masse cérébrale privée de sang par injection d'eau dans la carotide est épuisée à froid par l'alcool et l'éther, broyée et traitée par l'alcool bouillant. Un mélange de cholestérine et de lécithine se dépose par refroidissement. On peut enlever la première en lavant ce dépôt à l'éther froid; la seconde peut être détruite par ébullition avec l'eau de baryte; on précipite le baryte par l'acide carbonique et l'on reprend par l'alcool bouillant qui laisse déposer la cérébrine pure (*Geoghegan*). On peut aussi traiter la cérébrine brute par de l'alcool à

[1] *Zeits. f. physiolog. Chem.*, t. XVII; p. 431-457 et *Bull. Soc. chim.*, (3), X; 411.

90° centésimaux; en élevant lentement la température sans faire bouillir, elle se dissout, et il reste une matière visqueuse phosphorée adhérente au vase; on la sépare de la liqueur qu'on décante et de celle-ci on laisse cristalliser la cérébrine par refroidissement (*E. Bourgoin*).

D'après Parcus, et A. Kossel et Freytag, on trouve dans les eaux mères de la cérébrine un homologue supérieur, l'*homocérébrine* ou *cérasine*, et un produit de transformation de la cérébrine, l'*encéphaline*. Le tableau suivant donne la composition de ces diverses substances.

	CÉRÉBRINE de Geoghegan.	CÉRÉBRINE de Parcus.	CÉRÉBRINE de Bourgoin.	CÉRASINE ou HOMOCÉRÉBRINE de Parcus.	ENCÉPHALINE de Parcus.
Carbone . . .	67,74	69,08	66,35	70,06	68,40
Hydrogène . .	10,91	11,47	10,96	11,60	11,60
Azote	7,44	2,13	2,29	2,23	3,09

Geoghegan donne à la cérébrine la formule $C^{57}H^{110}Az^{2}O^{25}$. D'après Kossel et Freytag elle répondrait à $C^{70}H^{140}Az^{2}O^{13}$; la cérasine serait $C^{70}H^{138}Az^{2}O^{12}$. Ces substances ne contiennent pas de phosphore.

La cérébrine est une poudre incolore, légère lorsqu'elle a été séchée, formée de mamelons cristallins microscopiques. Elle se ramollit vers 130 et fond à 156°, suivant les uns, à 176° suivant d'autres. Elle est neutre, inodore, sans saveur. Elle se dissout dans la benzine, l'acétone, l'acide acétique, le chloroforme, à l'ébullition seulement dans l'alcool, et très peu dans l'éther. Elle est insoluble dans l'eau à froid; elle s'y gonfle à chaud, à la façon de l'amidon, et se sépare par refroidissement sous forme de flocons. Chauffée avec HCl, elle donne un corps acide, puis un sucre qui réduit la liqueur cupropotassique, mais qui ne fermente pas. Ce serait du *galactose*. Oxydée par l'acide nitrique, elle paraît fournir de l'acide palmitique [1]. Les cérébrines et cérasines forment avec le baryte des composés définis.

La cérébrine se dissout dans l'acide sulfurique concentré; peu à peu, à l'air humide, il se sépare des flocons fibrineux surnageants une liqueur qui se fonce de plus en plus. Ils sont constitués par une substance exempte d'azote, fusible à 62-65°, soluble dans l'eau, dans l'alcool chaud et surtout dans l'éther et le chloroforme. On lui a donné le nom de *cétylide*. Elle contient $C = 67.98$; $H = 10.81$; $O = 21.21$. Elle représente 85 pour 100 du poids de la cérébrine primitive. Traitée par la potasse fondue, elle donne vers 280° de l'acide palmitique $C^{16}H^{32}O^{2}$, ce qui rapproche cette substance de lécithines. En même temps il se fait de l'ammoniaque et un acide lévogyre réduisant la liqueur cupropo-

(1) Parcus, *Journ. prakt. Chem.*, CXXXII, 310. — Geoghegan, *Zeits. physiol. Chem.*, III, 332.

tassique. L'analyse du cétylide correspondrait à la formule $C^6H^{120}O^{15}$.

Chauffée au bain-marie avec de l'acide nitrique, la *cérébrine* et la *cérasine* donnent de l'acide stéarique (3 molécules).

La *pyosine* et la *pyogénine*, isolées du pus par les mêmes auteurs, ainsi que le *cérébroside*, extrait de la laitance d'esturgeon, doivent être rapprochées de la cérébrine et de la cérasine.

LÉCITHINES

En 1846, Gobley retira le premier du jaune d'œuf de poule, un corps complexe qu'il appela *lécithine*, et dont il reconnut les principaux dédoublements [1]. Il retrouva plus tard cette même substance dans la laitance de carpe, le sperme, le cerveau, le sang et ses globules. Dastre et Morat ont signalé depuis dans le vitellus des œufs d'oiseaux des corpuscules sphériques que l'on avait pris pour de l'amidon et qui, dans la lumière polarisée, présentent une croix dont les branches s'élargissent à partir du centre. Observés plus tard dans la vésicule ombilicale, le foie, les capsules surrénales, les canaux séminifères, ces corpuscules sont formés de lécithines [2]. On en trouve $0^{gr},2$ à $0^{gr},3$ dans les muscles, où elles font partie très probablement des noyaux des cellules. Elles existent dans les globules rouges et blancs du sang. On a rencontré, comme on va le dire, dans le règne végétal, des corps tout à fait semblables.

Pour préparer la lécithine du jaune d'œuf, on délaye ce produit dans de l'eau salée et l'on agite avec de l'alcool éthéré. On recueille la couche éthérée ; on chasse l'éther par distillation, on reprend par l'alcool et on ajoute à cette solution alcoolique du chlorure de cadmium qui précipite la lécithine. Ce précipité, mis en suspension dans l'alcool, est décomposé par H^2S. En évaporant rapidement à froid dans le vide la lécithine cristallise (*Diakonow*).

On peut aussi laver le jaune d'œuf avec de l'éther froid jusqu'à décoloration, reprendre la masse insoluble par l'alcool, évaporer à consistance sirupeuse et dissoudre le résidu dans l'éther de pétrole ; en l'agitant alors avec l'alcool, celui-ci s'empare des lécithines. On chasse de l'alcool l'éther de pétrole resté dissous et on abandonne au froid. Après quelques jours, la cholestérine se sépare. Le liquide alcoolique décoloré au noir est évaporé à 40°, et le résidu repris par l'éther, on filtre ce dissolvant et on l'évapore. Il reste de la lécithine presque pure [3].

Diakonow, puis von Lippmann, ont démontré qu'il existe plusieurs

(1) Voir Gobley, *Journ. de Pharm.*, (3), t. XXI ; p. 250 ; — t. XVII, 408 ; — t. XXX, 244 ; — t. XXXIII, 166.

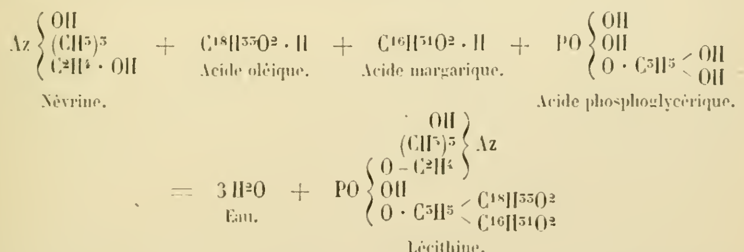
(2) *Compt. rend.*, t. XXIX, 1081.

(3) Gilson, *Zeits. physiol. Chem.*, XII, 585.

variétés de lécithines; mais tous les corps de cette famille sont des substances neutres, incolores, d'aspect cireux, fusibles, obscurément cristallines, très soluble dans l'alcool tiède, un peu dans l'éther, la benzine, le chloroforme. Les lécithines brunissent vers 70° en commençant à se décomposer. L'eau les gonfle en une sorte d'empois, puis les acidifie lentement; toutefois leur solution peut être quelque temps bouillie sans s'altérer. Elles s'unissent aux bases pour donner des sels cristallisables, ainsi qu'aux acides affaiblis, à l'acide chlorhydrique entre autres; mais leurs sels sont très instables. Elles forment des chloroplatinates peu solubles dans l'alcool, solubles dans l'éther, le chloroforme, facilement décomposables.

Les lécithines sous l'action des acides, et mieux encore des bases étendues, se dédoublent rapidement à chaud en s'hydratant et donnant à la fois des phosphoglycérates, oléates, stéarates, margarates (ou les acides correspondants), sels qu'accompagne une base, la *névrine*, dont nous avons déjà parlé (*Cours de Chimie*, t. II, p. 285).

Strecker assigne à la lécithine d'œuf qu'il a analysée la formule $C^{44}H^{84}AzPO^{9}$. Comme l'indique son dédoublement par les alcalis étendus, elle dérive de l'union, avec l'élimination d'eau, des acides phosphoglycérique, oléique et margarique avec la névrine :



La lécithine analysée par Strecker était donc une sorte de savon complexe, un oléo-margaro-phosphoglycérate de névrine. Mais on connaît des oléostéarophosphoglycérate, oléobutyrophosphoglycérate, etc.

Lippmann [1] a été plus loin. Il a découvert différentes familles de lécithines : les unes sont aptes comme les précédentes à donner en se dédoublant, des acides gras supérieurs, de l'acide glycérophosphorique et de la névrine; d'autres fournissent bien les deux premiers termes de ces dédoublements, mais la névrine est remplacée par la bétaïne (*Cours de Chimie*, t. II, p. 286). Ces deux espèces de lécithines peuvent se rencontrer dans les racines de betterave, par exemple, suivant l'échantillon qu'on examine. Dans l'agaric, on a signalé des lécithines dérivées de la choline; d'autres, très toxiques, de la muscarine. Des moules véné-

[1] *Berichte. Chem. Gesel.*, t. XX; p. 3206.

neuses, on peut extraire des lécithines fournissant de la mytilotoxine, à côté de celles qui donnent des bétaïnes en place de névrine, les deux autres termes de ce dédoublement, acides glycérophosphoriques et acides gras, restant d'ailleurs les mêmes (¹).

Hoppe-Seyler a signalé des lécithines dans la levure, on en a trouvé dans le lupin, les graines de céréales, la plupart des légumineuses, la moutarde et dans beaucoup de racines. La chlorophylle (p. 21) paraît se rapprocher beaucoup de ces corps. Dans l'organisme végétal qui se développe, les lécithines apparaissent à mesure que les phosphates diminuent. Au contraire dans l'œuf des oiseaux, les lécithines disparaissent à mesure que se forment le squelette et les organes (²).

D'après Danilewsky, les lécithines exciteraient la nutrition et la multiplication des cellules, même lorsqu'on les injecte sous la peau.

PIGMENTS ANIMAUX

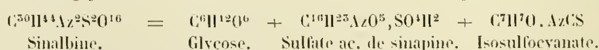
Il existe chez les animaux un grand nombre de matières colorantes complexes : fort peu sont albuminoïdes; presque toutes sont azotées, mais non protéiques. Mais toutes dérivent directement des corps protéiques. On sait peu de chose de leur constitution, de leur origine, souvent même de leur composition.

On peut diviser ces substances en :

(*a*) *Pigments du sang, de la bile et des urines.* — Ils paraissent dériver les uns des autres et provenir des dédoublements de l'hémoglobine, matière colorante rouge du sang, ou de corps analogues ;

(*b*) *Lipochromes.* — Ce sont des pigments jaunes ou verts très répan-

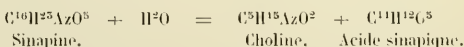
(¹) On ne saurait regarder les lécithines comme l'unique source des bases qu'on peut faire naître par dédoublement des principes végétaux ou animaux grâce à l'action à chaud des acides ou des alcalis affaiblis. Un exemple nous en est fourni par la *sinalbine* $C^{30}H^{44}Az^2S^2O^{16}$ de la graine de moutarde blanche, qui sous l'action de la *myrosine*, ferment de la moutarde, se dédouble d'abord en glycose, sulfate acide de sinalbine et isosulfocyanate d'orthoxybenzyle :



$$C^{30}H^{44}Az^2S^2O^{16} = C^6H^{12}O^6 + C^{16}H^{23}AzO^5,SO^4H^2 + C^7H^7O.AzCS$$

Sinalbine. Glycose. Sulfate ac. de sinapine. Isosulfocyanate.

puis, à son tour, la sinapine ainsi produite s'hydrate elle-même et se décompose en acide sinapique et choline :



$$C^{16}H^{23}AzO^5 + H^2O = C^5H^{15}AzO^2 + C^{11}H^{12}O^5$$

Sinapine. Choline. Acide sinapique.

Les chlorophylles végétales paraissent avoir une constitution analogue aux lécithines. Elles peuvent se rattacher aux lécithines : elles se dédoublent, en effet, en névrine, ou autres bases, acide glycérophosphorique et acides colorés complexes, les *acides chlorophaniques* remplaçant les acides gras.

C'est probablement aux lécithines, ou corps analogues, qu'il faut rattacher les produits basiques séparés des extraits alcooliques de la farine de céréales par Lombroso en 1871, extraits d'où Brugnatelli et Zenoni retirèrent, par la méthode de Stas, en 1876, un alcaloïde qui provoquait des convulsions tétaniques.

(²) W. Maxwell, *Americ. Journ.*, t. XIII, et *Bull. Soc. Chim.*, (3), t. X ; p. 1088 et 1251.

dus chez les animaux et les plantes. Ils possèdent les apparences générales des corps gras qu'ils colorent souvent dans l'économie. Ils sont solubles dans l'éther et dans l'alcool ;

(*c*) *Pigments dermiques*. — Les pigments de la peau, des plumes, des carapaces, etc., forment cette troisième famille ;

(*d*) *Pigments microbiens*. — La pyocyanine, la pyoxanthine, etc., entrent dans cette classe.

PIGMENTS DU SANG, DE LA BILE, DES URINES

Cette classe de pigments comprend : la matière colorante albuminoïde et ferrugineuse du sang ou *hémoglobine*, et l'*oxyhémoglobine* qui en dérive ; la *myohématine*, matière colorante rouge des muscles, l'*hémocyanine* du sang des poulpes, la *chlorocruorine* et l'*hémérythine* du sang de certains vers ; la *lutéine* des ovaires de vache ; les pigments biliaires (*biliverdine* et *bilirubine*) dérivés de l'*hématine* elle-même produite par dédoublement de l'hémoglobine ; les *matières colorantes jaunes et rouges des urines*, qui ont même origine. De ces diverses substances, celles qui se rencontrent dans le sang des mammifères, la bile et les urines seront mieux étudiées lorsqu'on fera l'histoire de ces humeurs. Mais nous dirons ici quelques mots de ceux de ces pigments que nous n'aurions pas l'occasion de retrouver plus loin.

Pigments du sang; pigments respiratoires. — *Hémocyanine* ([1]). — On l'a extraite du sang des poulpes. C'est une substance à peine bleuâtre, mais exposée à l'air elle se charge d'oxygène et se colore en beau bleu. La substance douée de cette propriété joue chez le poulpe le rôle de l'hémoglobine du sang des vertébrés ; elle transmet l'oxygène aux tissus. C'est une *protéide cuprique*.

Pour l'obtenir on soumet le sang de poulpe à la dialyse. On filtre au bout de 3 à 4 jours la partie indialysable, on l'évapore à basse température, et l'on obtient une substance bleue, brillante, semblable à de la gélatine colorée. C'est un albuminoïde, soluble dans l'eau, coagulable à 69°, précipitant par l'alcool, l'éther, le tanin, les acides minéraux, le sublimé, les acétates de plomb, l'acide nitrique, le ferrocyanure de potassium, les sels de cuivre ; se colorant en rose par le réactif de Millon. Elle brûle avec une odeur de corne et *laisse à l'incinération un résidu très riche en cuivre*. Comme celles d'hémoglobine, les solutions d'hémocyanine traitées par les acides minéraux donnent un coagulum albuminoïde exempt de cuivre, et une liqueur qui, par concentration, laisse des cristaux prismatiques renfermant ce métal ([2]).

([1]) *Compt. rend.*, t. CXIV, p. 771.

([2]) FREDERICQ, *Compt. rend.*, LXXXII ; p. 996.

Chlorocruorine ; Hémérythrine (¹). — Ce sont des pigments respiratoires qu'on trouve dans le sang de certains vers (*Spirographis, Chloronema, Siphonostomum, Sipunculus, Phascoloma*).

La *chlorocruorine* est un pigment vert ferrugineux qui peut exister sous deux états, chargée d'oxygène actif (*oxychlorocruorine*), ou non chargée de ce gaz (*chlorocruorine*). Ces variétés peuvent être obtenues artificiellement dans les conditions mêmes où se produisent l'oxyhémoglobine et l'hémoglobine. L'oxychlorocruorine présente deux bandes d'absorption : l'une entre C et D, l'autre entre D et E. La chlorocruorine n'en présente qu'une entre C et D, mais moins bien délimitée.

L'*hémérythrine* est un pigment rouge vif apte à se réduire en donnant une matière colorante pourpre, l'*hémérythrogène*. Elle ne présente pas de bandes d'absorption et n'est pas apte à donner des cristaux d'hémine (*Lankaster*).

Echinochrome. — C'est le pigment respiratoire des échinodermes. Il est soluble dans la benzine, le sulfure de carbone, le chloroforme. Il existe sous deux états : l'*echinochrome* proprement dit ou oxyechinochrome, et l'*echinochrome réduit*. Il répondrait à la formule $C^{102}H^{99}Az^{12}FeS^2O^{12}$, et se transformerait par les acides minéraux en hématoporphyrine, hémochromogène et acide sulfurique.

Lutéine. — La lutéine a été extraite à l'état cristallisé des *corps jaunes* de l'ovaire de vache. Elle forme des lamelles rhomboédriques, vertes par reflexion, orangées par transparence, solubles dans l'alcool, l'éther, les huiles grasses, insolubles dans l'eau, les acides et les alcalis. Kühne a retiré des cellules épithéliales pigmentaires de la rétine une substance tout à fait semblable.

Presque toutes ces substances dérivent, on peut dire, les unes des autres et primitivement des *hématines*, elles-mêmes issues des hémoglobines du sang et analogues. Les pigments rouges devenant violets et brun sale que Gmelin puis Nencki ont signalés dans l'action de l'eau de brôme sur les produits de digestion pancréatique paraissent dériver de la partie indolique ou aromatique des molécules albuminoïdes (²).

Lipochromes. — Ces pigments jaunes et verts, très répandus chez les animaux, sont caractérisés par leur solubilité dans l'éther, l'alcool, la benzine, les graisses, la thérébentine, etc. L'iode les teint en bleu ou en vert ; l'acide sulfurique les colore généralement en bleu et l'acide nitrique en vert. Ils n'ont pas de bandes d'absorption, si ce n'est à l'extrémité violette du spectre. Ces pigments sont peu à peu décolorés par la lumière. La *zoonérythrine*, la *tétronérythrine*, la *matière jaune*

(¹) *Compt. rend.*, t. CXV ; p. 419. — Griffiths a décrit plusieurs pigments du sang d'invertébrés (*Compt. rend.*, t. CXV ; p. 669).
(²) *Bull. Soc. chim.*, (3), t. XIV ; p. 1532.

des œufs, du sérum et des graisses, le *pourpre rétinien*, la *chromophane*, la *carotine*, etc. [1], sont autant de lipochromes.

Les lipochromes ont les mêmes dissolvants que les graisses. Ils bleuissent par l'iode et l'acide sulfurique. Ils se décolorent à la lumière.

Zoonérythrine. — Les zoonérythrines sont des pigments écarlates qui colorent souvent la peau des animaux inférieurs, des sédentaires, vers, spongiaires, bryozaires, tuniciers, cœlentérés, mollusques, crustacés et quelques poissons. Ces principes contribuent peut-être à la respiration cutanée. Ils peuvent être accompagnés par d'autres pigments.

Les zoonérythrines sont insolubles dans l'eau; facilement solubles dans l'alcool, l'éther, le sulfure de carbone et l'acide acétique. Elles prennent par l'acide sulfurique une coloration bleue. La lumière les décolore *à l'air*, mais non dans le vide, ce qui semblerait indiquer une oxydation et rapprocher ces pigments de la biliverdine.

R. Blanchard a trouvé dans certains *dioptomus*, petits crustacés des hauts lacs des Alpes, un pigment rouge carmin peu soluble dans l'alcool, très soluble dans le sulfure de carbone, ne donnant pas de bandes spectrales. Ce pigment offre la plus grande ressemblance avec la carotine des carottes et des feuilles, $C^{26}H^{38}$, et avec les zoonérythrines [2].

Tétronérythrine; Cyanocristalline; Sérumlutéine. — La tétronérythrine, que beaucoup d'auteurs confondent avec les zoonérythrines, et qui a les mêmes dissolvants, est le pigment rouge du liséré des yeux des faisans et des coqs de bruyère. Elle paraît assez répandue.

Le *pourpre rétinien* est un pigment rouge qui paraît devoir être placé aussi dans la famille des lipochromes. On l'obtient par macération de la plaque retinienne avec de la bile cristallisée; on soumet ensuite la liqueur à la dialyse. Il est soluble dans l'eau et dans quelques sels. Exposé à la lumière il jaunit et se décolore pour se recolorer à l'obscurité. Il garde sa coloration au contact de l'ammoniaque, de l'alun, de l'eau vaseuse, du sulfate d'ammonium, du chlorure ferrique. Il est décoloré par les acides, la chaux, l'iode.

La *sérumlutéine* est la matière colorante habituelle du sérum du sang des mammifères. Elle est fortement orangée chez les oiseaux. Elle paraît appartenir aussi à la classe des lipochromes.

Pigments dermiques. — Les pigments, à peine connus, du derme, des plumes et autres annexes de la peau sont les suivants :

Turacine. — Les plumes d'oiseaux, lorsqu'elles présentent la même coloration par reflexion et par transparence, contiennent des pigments que les dissolvants neutres, acides ou alcalins, peuvent enlever. Les

(1) Voir sur la *Carotine*, pigment rouge très répandu dans les végétaux, Arnaud. *Compt. rend.*, t. C; p. 751; CII, 1119 et 1319. — CIV, 1293. — CIX, 911.

(2) *Compt. rend.*, CX, 292.

belles plumes bleu-violet des *touracos*, préalablement lavées à l'alcool, cèdent à l'eau ammoniacale, ou à la soude à 2 pour 1000, un pigment cuprifère et azoté, la *turacine*, que reprécipitent les acides. Il forme des paillettes violet foncées, contenant de l'azote et 5,8 pour 100 de cuivre. Cette substance, insoluble dans l'éther et l'alcool, se dissout un peu en rose dans l'eau pure, en bleu dans les solutions alcalines. Séchée, elle ne s'altère pas à 100° et devient bleu verdâtre. A une température plus elevée, elle fond et donne des vapeurs violettes. Ce pigment donne deux bandes près de D et E, de Frauenhoffer. Church lui attribue la composition $C^{82}H^{81}Cu^{2}Az^{9}O^{32}$.

La couleur rouge des plumes de certains oiseaux peut s'extraire par l'alcool bouillant. D'autres pigments, jaunes, orangés, verts, sont solubles dans l'acide acétique, ou, comme le pigment noir, ne le sont que dans l'ammoniaque chaude [1].

Pigment de l'écrevisse et corps analogues. — Il se dissout en rouge dans l'alcool bouillant. Il est soluble dans la potasse, mais non dans le chloroforme ou la benzine. Le résidu laissé par l'alcool ressemble à du suif coloré; il se dissout dans l'éther. Les acides minéraux le colorent en vert ; mais la couleur rouge ne reparaît plus par neutralisation.

Un grand nombre de pigments bleus, bruns ou violacés, entre autres ceux de la carapace du homard et des crabes, se transforment en pigments rouges par la cuisson ou par les acides.

Une foule de pigments d'animaux inférieurs portent des noms différents donnés par chaque auteur, mais c'est à peine si l'on connaît leurs propriétés et leur origine. Nous nous bornerons donc à nommer ici la *pélagéine*, pigment violet de la méduse, l'*astrovioléttine*, pigment violet de l'*astropecten bispinatus*; l'*astrogriscine*, pigment gris de l'*astropecten aurantiacus*; l'*astroviridine* et la *velelline*, pigments verts de l'*asterina velella*, etc.; ces pigments se colorent en rouge par les acides. Citons encore l'*astroïdine*, jaune citron de l'*astroïdes calicularis*; l'*ophiurine*, principe brun jaunâtre des ophiures; la *rhizostomine*, d'un violet intense, fournie par les rhizostomes; l'*échinastrine*, rouge et soluble dans l'eau, des échinasters : la *pentacrinine*, l'*actinochromine*, l'*aphisiopurpurine* de certains animaux, etc. Tous ces pigments nous paraissent être des lipochromes [1].

Les *pigment des pattes d'oiseaux* sont des matières rouges à consistance graisseuse, insolubles dans l'eau froide, solubles dans l'éther, l'alcool, les huiles grasses et les alcalis dont les acides les déplacent.

Mélaïne. — La mélaïne est la matière colorante du noir de seiche ou

(1) Bogdanow, *C. rend.*, LIV, 660. — Church, *Phil. Transact.*, CLIX, 627.

(2) Voir Vurm, *Zeit. Wissen Zool.*, XXXI, 535. — Merejcowski, *C. rend.*, XCIII, 1029. — Mac-Munn, *Proc. roy. Soc.*, 1883; p. 17. — Halliburton, *Journ. physiolog.*, t. VI, p. 324.

sépia. On distingue au microscope dans cette sécrétion un sérum transparent où nage une multitude de corpuscules bruns d'une ténuité extrême. Pour en extraire la mélaïne, on met en digestion le noir de seiche dans de l'alcool concentré; il se fait un précipité que l'on sépare par le filtre, qu'on lave successivement à l'éther et à l'eau, et met à digérer avec de l'acide acétique cristallisable, puis avec de l'acide acétique ordinaire, enfin avec de l'eau. On soumet enfin le résidu à l'action du carbonate de potasse additionné d'un peu de potasse caustique; on lave à l'eau, à l'acide chlorhydrique au dixième, et à l'eau, puis l'on sèche. La mélaïne est ainsi privée de toute matière extractive, albumineuse ou saline. MM. Girod, puis Variot et Desfosses, qui l'ont obtenue à l'état le plus pur, lui ont trouvé la composition :

$$C = 53{,}6 \text{ à } 54{,}9;\ H = 4{,}02 \text{ à } 4{,}05;\ Az = 8{,}8 \text{ à } 8{,}1\ (^1).$$

Ces nombres répondent à $C^{22}H^{29}Az^{3}O^{10}$ (2).

Nencki et Sieber ont isolé du noir de seiche par digestion prolongée avec de la potasse au 10e un corps soluble dans les alcalis et précipitable par les acides en poudre noire brillante contenant :

$$C = 56{,}36;\ H = 3{,}65;\ Az = 12{,}44;\ S = 0{,}5\ (^3).$$

La mélaïne est une poudre noire insoluble dans l'eau, l'alcool, les alcalis, les acides, à peine soluble dans la potasse concentrée. Le chlore et le chlorure de chaux la décolorent.

Mélanine. — Dans le corps muqueux de l'épiderme, la choroïde, le protoplasma de quelques cellules, on trouve des granulations noires, brunes, quelquefois jaunes ou rouges, ayant au microscope l'aspect de bâtonnets polygonaux. On a donné à ces pigments le nom de *mélanines*. Ces substances, insolubles dans l'eau, l'alcool, les acides (si ce n'est dans les acides sulfurique et nitrique qui forment avec elles des solutions rouges foncées), n'ont pu être bien purifiées.

La *mélanine* de la peau, des yeux, des tumeurs mélaniques du cheval, des plumes noires des oiseaux (*Bogdanow*) dissoute lentement dans la potasse étendue, forme une solution brune que les acides précipitent en brun clair. L'acide azotique dissout la mélanine en la décomposant. Le chlore la décolore et l'attaque en partie; le résidu brunit alors par la potasse et se dissout plus facilement dans l'eau.

D'après Schérer, le pigment normal de l'œil a la composition :

$$C = 58{,}08;\ H = 5{,}91;\ Az = 13{,}76;\ O = 22{,}23.$$

(1) Heintz avait trouvé C = 53,4; H = 4,02 et Az = 7,10.
(2) *C. rend. Acad. sciences*, XCIII, 97, et *Bull. Soc. biolog.*, 1880.
(3) *Arch. f. experim. Patholog.*, t. XXIV, p. 17, 1886.

Borow assigne au pigment choroïdien la composition :

$$C = 54{,}0;\ H = 5{,}3;\ Az = 10{,}1;\ O = 30{,}0;\ \text{Cendres} = 0{,}6.$$

Elle contiendrait 0,254 pour 100 de fer [1].

La *mélanine* des cheveux et de certaines tumeurs mélaniques du foie, de la rate, etc., est au contraire facilement soluble dans les alcalis. Nencki lui a donné le nom de *phymathorhusine*. C'est une substance amorphe, brune, soluble dans les alcalis et leurs carbonates. Ses solutions alcalines ne présentent pas de bandes d'absorption. Nencki et Sieber y ont reconnu l'absence de fer. Voici des analyses de mélanines diverses :

	TUMEURS MÉLANIQUES.		CHEVEUX.	SARCOME DU FOIE.
	Mörner.	*Sieber.*	*Mörner.*	*Brandt et Pfeiffer.*
Carbone	55,3 à 56,1	»	55,76	53,26
Hydrogène	5,65 à 6,33	»	5,95	4,0 à 5,0
Azote	12,30 »	8,5	12,27	9,9 à 10,6
Soufre	7,97 »	2,71 à 4,1	9,01	1,93 à 3,65
Fer	0,06 à 0,08	»	0,20	0,48 à 0,62

Punicine. — Le mucus formé par un certain nombre de mollusques (*murex, janthina purpurea*, etc.) est la matière première qui fournissait le *pourpre des anciens* ou *pourpre de Tyr*. Le mucus blanchâtre sécrété par la glande à pourpre de ces animaux contient, en fait, un corps chromogène incolore qui, *sous l'influence de la lumière solaire*, devient successivement jaune citron, verdâtre, et vire enfin au violet et au pourpre.

Pour obtenir la punicine, on traite le mucus de ces murex par de l'alcool, on filtre et expose au soleil. Il se dépose bientôt une poudre pourpre cristallisée insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, peu soluble dans la benzine, très soluble dans le phénol et l'aniline. Ses solutions présentent une large bande d'absorption commençant à C et finissant au delà de D. La punicine est réduite par une solution alcaline d'étain; elle se précipite ensuite de nouveau, sous forme de pellicule cuivrée. Elle se rapproche donc de l'indigotine, mais elle s'en distingue par sa résistance à l'action de l'acide nitrique. Il existe du reste différents pigments ayant cette origine, depuis le bleu donné par le murex trunculus, jusques aux roses et aux rouges [2].

Les substances chromogènes qui fournissent le pourpre dans ces coquillages sont au nombre de deux : l'un vert-pomme, qui vire à la lumière au bleu foncé; l'autre vert cendré, qui tourne au carmin.

[1] Voir aussi, au sujet de la mélanine, HIRSCHFELD, *Zeit. f. physiol. Chem.*, XIII, 407 et 432, et *Bull. Soc. chim.*, (3), III, 239. Ce dernier n'a pas trouvé de fer dans la mélanine.

[2] Voir de *Lacaze-Duthiers*, Mémoire sur le pourpre. *Annales des sciences naturelles*, (4), t. XII.

D'après Letelier, il semblerait que ces colorations soient dues à un phénomène de réduction, car les substances chromogènes se colorent sous l'influence des réducteurs, et le pourpre devient vert ou blanchâtre lorsqu'on l'oxyde ([1]).

Pigments microbiens. — *Pyocyanine et pyoxanthine.* — La matière colorante du pus bleu ou *pyocyanine* est due à un microbe spécial le *micrococcus pyocyaneus* ou *bacterium cyaneum* étudié surtout par Charrin.

La pyocyanine cristallisée a été préparée par Fordos déjà en 1859. Pour cela, on agite le pus bleu avec de l'eau et du chloroforme; ce dernier se charge des matières colorantes et des graisses du pus. A cette solution on enlève le pigment bleu par de l'eau légèrement acidulée; un pigment de couleur jaune et les graisses restent dissous dans le chloroforme. La solution aqueuse acidulée redevient bleue lorsqu'on la sature par le carbonate de baryte ou par l'ammoniaque; on l'agite de nouveau avec du chloroforme qui dissout la pyocyanine et on abandonne à l'évaporation. Les cristaux de pyocyanine sont purifiés par l'éther qui enlève une trace de pyoxanthine.

La pyocyanine forme des prismes bleus groupés en rosaces. Elle est soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme, très peu dans l'éther. Ses solutions d'un goût amer se colorent en vert jaunâtre à l'air en se changeant en pyoxanthine. Ce phénomène paraît dû à une oxydation.

Les acides rougissent la pyocyanine, les alcalis la bleuissent. Elle est décolorée par le chlore. Elle ne se sublime pas. Les agents réducteurs et la putréfaction la font passer au vert et au jaune, l'agitation à l'air lui restitue sa couleur bleue. En s'oxydant définitivement elle donne la *pyoxanthine*, qui colore généralement le pus en jaune.

La pyocyanine constitue une base faible. Elle forme, en effet, un chlorhydrate rouge cristallisé, insoluble dans le chloroforme. Elle s'unit faiblement à l'acide acétique. Elle précipite par le tanin, mais non par l'alun, ni par l'acétate de plomb, elle réduit le ferricyanure de potassium. Ce sont là les caractères des *ptomaïnes*.

La *pyoxanthine* qui accompagne la *pyocyanine*, et qui paraît être un produit d'oxydation, reste en solution dans le chloroforme lorsqu'on épuise ce dissolvant aux acides étendus dans la préparation de la pyocyanine. En distillant ce chloroforme, reprenant par l'eau et filtrant, on obtient une liqueur qui, de nouveau épuisée par le chloroforme, lui cède la pyoxanthine qui cristallise. C'est une substance peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éther, le sulfure de carbone, la benzine, se colorant en violet au contact des alcalis, rougissant par les acides. Elle

([1]) *Compt. rend.*, CIX, 82.

paraît jouir à la fois de propriétés faiblement alcalines et acides [1].

Pigment brun de l'aspergillus niger. — M. Linossier [2] a montré que ce pigment avait beaucoup d'analogie avec l'*hématine* ordinaire.

TREIZIÈME LEÇON

DÉRIVÉS AZOTÉS CRISTALLISABLES DES MATIÈRES ALBUMINOÏDES. — URÉIDES.

Après avoir fait l'étude des *matières albuminoïdes*, végétales et animales, et des produits très souvent amorphes qui en proviennent le plus directement, produits qui répondent souvent à une composition et à une constitution très complexe ou inconnue, nous allons aborder l'étude de leurs dérivés azotés cristallisables les plus importants. Ils proviennent des corps protéiques par une série de dédoublements résultant d'hydratations et d'oxydations successives.

Nous classerons ces substances en trois familles :

(*a*). Les *uréides*, corps imidés ou amidés, à réactions neutres ou acides, qui par leurs dédoublements en présence des réactifs hydratants, *donnent tous de l'urée ou les éléments de l'urée parmi leurs dérivés immédiats*.

(*b*). Les *leucomaïnes*, corps à fonctions franchement basiques, contenant l'azote comme les précédents sous forme d'amidogène AzH^2, ou d'imidogène AzH, mais généralement inaptes à donner directement de l'urée ou même des sels ammoniacaux en s'hydratant.

(*c*). Les *acides amidés*. Ces corps sont tantôt franchement acides, comme l'acide hippurique, tantôt, comme la leucine ou le glycocolle, ils jouissent à la fois de fonctions acides et basiques.

LES URÉIDES

On retire des tissus ou liquides végétaux et animaux, et l'on sait aujourd'hui produire artificiellement par les procédés de laboratoire, un certain nombre de corps azotés cristallisables qui jouissent tous de la propriété de donner de l'urée accompagnée d'acides, variables avec chacun d'eux, lorsqu'on les soumet à une hydratation méthodique, quelquefois à une hydratation et à une oxydation simultanées. On considère

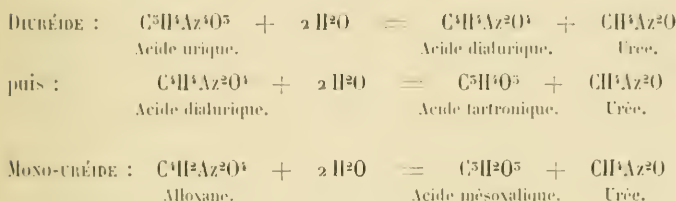
(1) Voir aussi Fitz. *Quarterl. Journ. microscop.*, janvier 1880 : p. 106. — Babès, *C. rend.*, *Soc. biolog.*, 1889 : p. 438.

(2) *Compt. rend. Acad. Sciences*, CII. 489.

ces corps comme dérivant d'une ou de plusieurs molécules d'urée, dans lesquelles des radicaux d'acides, monovalents ou polyvalents, seraient venus remplacer un ou plusieurs atomes d'hydrogène (voir *Cours de Chimie*, t. II, p. 310).

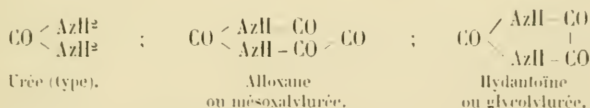
Les uréides se rencontrent surtout dans le règne animal; on en a constaté quelquefois chez les végétaux, l'acide urique en particulier.

Par leurs dédoublements réguliers, tantôt ces uréides reproduisent directement de l'urée et un nouvel uréide moins complexe; tantôt de l'urée et un acide non azoté. Voici deux exemples typiques :

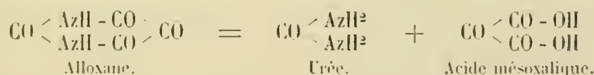


On les divise donc en *mono-uréides* et *diuréides*.

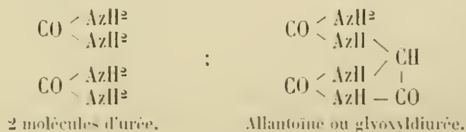
Les *mono-uréides* telles que l'alloxane, $C^4H^2Az^2O^4$, l'hydantoïne, $C^3H^4Az^2O^2$, etc., ont généralement 2 atomes d'azote par molécule. Elles dérivent d'une seule molécule d'urée :



En se dédoublant les mono-uréides ne peuvent donner qu'une molécule d'urée et un acide n'appartenant plus à la série des uréides, c'est-à-dire impropre à donner à son tour de l'urée par hydratation. Ainsi l'on a :



Les *diuréides*, telles que l'acide urique $C^5H^4Az^4O^3$, l'allantoïne, $C^4H^6Az^4O^3$, possèdent au moins quatre atomes d'azote par molécule. Elles dérivent de 2 molécules d'urée :



En se dédoublant par hydratation, les diuréides peuvent donner de l'urée et une mono-uréide apte elle-même à produire à son tour de

l'urée par hydratation régulière. Ainsi nous venons de voir plus haut l'acide urique se transformer, en deux phases successives, d'abord en urée et acide dialurique, puis celui-ci en urée et acide tartronique.

Les uréides *naturels* sont généralement à forme cyclique : dans ses composés un radical acide, le plus souvent bivalent, vient remplacer 2 atomes H empruntés à chacun des deux radicaux AzH^2 de la molécule d'urée $CO<^{AzH^2}_{AzH^2}$, comme on le voit dans les schémas ci-dessus donnés de l'alloxane, de l'hydantoïne et de l'allantoïne. L'uréide ainsi constitué forme donc une chaîne fermée. Il existe aussi des uréides non cycliques : on en a dit un mot (*Cours de chimie*, tome II; page 310). Telles sont l'acétylurée, $CO<^{AzH(C^2H^3O)}_{AzH^2}$, la phénylacétylurée, $CO<^{AzH(C^2H^3O)}_{AzH(C^6H^5)}$. Il ne sera pas ici question de ces uréides non cycliques, qui ne se rencontrent pas chez les êtres vivants.

L'*acide urique*, le premier connu et le plus important, est resté le type des uréides ; tous les autres peuvent d'ailleurs en dériver. C'est par lui que nous allons commencer l'histoire de cette importante famille.

ACIDE URIQUE : $C^5H^4Az^4O^3$

L'acide urique fut découvert par Scheele en 1775. Il le retira des calculs urinaires et lui donna le nom d'*acide lithique*. On retrouva peu après ce même acide dans les urines, le sang, les concrétions des artères et des reins, les dépôts tophacés de la goutte et du rhumatisme, les excréments d'oiseaux et de serpents. Liebig et Wœhler firent connaître sa composition et ses transformations principales dans un mémoire resté célèbre ([1]). Ils reconnurent qu'il donnait par oxydation l'*allantoïne*, substance alors déjà observée dans la liqueur allantoïdienne.

En 1861 Baeyer ([2]) compléta l'étude des dérivés de l'acide urique, et les divisa en trois classes : *uréides*, *diuréides* et *acides uramiques* ou uréides acides. Il reconnut leurs rapports naturels entre eux et établit leur constitution. Une série de synthèses ingénieuses sont venues confirmer ou rectifier ces premières conceptions : celles de Ponomarew, qui fit artificiellement l'acide parabanique, celles de E. Grimaux qui reproduisit l'allantoïne, l'acide barbiturique et d'autres corps de la série urique, celles d'Horbaczewski qui fit la synthèse totale de l'acide urique.

Préparation. — L'acide urique à l'état impur et les urates se déposent souvent dans les urines humaines (*sable urinaire*). Il peut former dans les reins et la vessie des calculs, dits *muraux*, généralement

([1]) Voir sa traduction aux *Annales de chimie et de physique* (Année 1838, LXVIII, 225).
([2]) *Ann. der Chem. und Pharm.*, (4), CXXVII, 1 et 199, et CXXX, 130. *Ann. chim. et de phys.*, (3), LXIII, 468 et (4), III, 477, et IV, 478).

constitués de couches alternatives de cet acide et d'oxalate calcaire. Dans les urines de l'homme, il augmente après une grande fatigue, par l'usage du café, du chocolat, du champagne, des haricots verts, etc., au cours des affections rhumatismales ou fébriles.

On l'extrait généralement des excréments de serpents, des calculs urinaires, de la fiente de poule ou de pigeon, etc. A cet effet, ces matières sont épuisées à chaud par de l'acide chlorhydrique étendu de 4 à 5 vol. d'eau pour dissoudre les sels ammoniacaux, les phosphates et carbonates de calcium et de magnésium et beaucoup de matières organiques, et mettre en même temps l'acide urique en liberté. Grâce à sa très faible solubilité, cet acide reste dans le résidu qu'on lave et met à bouillir avec de la potasse caustique étendue qui le dissout. A la liqueur alcaline on ajoute un peu de chaux caustique et l'on brasse bien ; il se précipite ainsi diverses matières unies à la chaux, tandis que l'urate potassique reste dissous. On filtre et précipite enfin l'acide urique par l'acide chlorhydrique. Pour le purifier, on peut traiter sa solution alcaline par un courant d'acide carbonique jusqu'à ce que l'urate acide de potasse, qui se dépose d'abord à l'état gélatineux, ait pris un aspect grumeleux. Ce sel est alors recueilli, lavé à l'eau froide, redissous dans une solution diluée de potasse, et enfin précipité par l'acide chlorhydrique qui sépare l'acide urique qu'on n'a plus qu'à laver à l'eau.

Propriétés. — Ainsi préparé il forme des paillettes blanches satinées,



Fig. 15. — Acide urique hydraté précipité des urines par les acides.

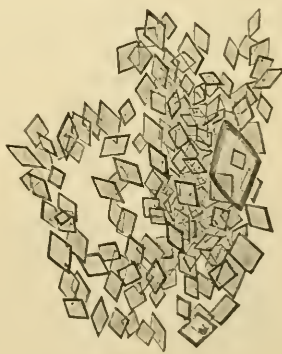


Fig. 16. — Autre aspect de l'acide urique hydraté déposé dans les urines.

répondant à la formule $C^5H^4Az^4O^3$ lorsqu'il est sec. Ces cristaux sont orthorhombiques. Impur, tel qu'il est précipité par un acide d'une solution froide étendue, comme les urines, il forme des cristaux souvent volumineux, bruns, réunis en rosaces ou en tonnelets (fig. 15), répondant

alors à la formule $C^5H^4Az^4O^3, 2H^2O$. Cet hydrate perd lentement son eau à la température ordinaire. Ce fait explique les divers aspects de l'acide urique dans les préparations qu'on observe au microscope (fig. 16).

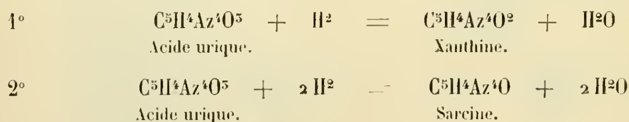
L'acide urique ne possède ni odeur ni saveur. Il se dissout dans 15000 parties d'eau à 10° et dans 1900 p. à 100°. Un litre d'eau acidulée à $\frac{4}{1000}$ d'acide chlorhydrique en dissout seulement 0gr,040. Il est insoluble dans l'alcool et dans l'éther. Il se dissout dans les alcalis, en particulier dans la potasse, et mieux encore dans la lithine, et même dans son carbonate : une partie de ce dernier sel dans 90 parties d'eau chaude dissout 4 p. d'acide urique, observation sur laquelle on s'appuie pour admettre l'efficacité des eaux lithinées dans le traitement du rhumatisme, de la goutte, de la lithiase urique.

L'acide urique disparaît aussi en sensible proportion dans le bicarbonate et l'acétate de potassium, le borax, le phosphate et le lactate de sodium et même, à chaud, dans les sulfates et chlorures alcalins.

Chauffé à sec, il se décompose sans fondre en dégageant de l'acide cyanhydrique et donnant un sublimé d'acide cyanurique mêlé de carbonate, cyanate d'ammonium et biuret, etc. Il reste finalement un charbon azoté. Fondu avec la potasse en excès, il dégage de l'ammoniaque et forme du carbonate, de l'oxalate, du cyanure et du cyanate de potassium.

L'acide urique s'unit aux bases pour former des sels; ses solutions concentrées rougissent le tournesol; mais c'est un acide faible qui ne déplace qu'incomplètement l'acide carbonique des carbonates.

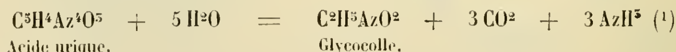
Soumis en présence de l'eau à l'action de l'amalgame de sodium, l'acide urique se transforme successivement en xanthine et sarcine :



1° $\underset{\text{Acide urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + H^2 = \underset{\text{Xanthine.}}{C^5H^4Az^4O^2} + H^2O$

2° $\underset{\text{Acide urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + 2H^2 = \underset{\text{Sarcine.}}{C^5H^4Az^4O} + 2H^2O$

L'acide iodhydrique l'hydrate et le décompose à 160°; il en résulte de l'ammoniaque, de l'acide carbonique et du glycocolle $C^2H^5AzO^2$:



$$\underset{\text{Acide urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + 5H^2O = \underset{\text{Glycocolle.}}{C^2H^5AzO^2} + 3CO^2 + 3AzH^3$$ (1)

Dans toutes ces réactions, l'édifice de l'acide urique se maintient dans ses lignes principales, ou se détruit complètement sans qu'il se forme d'urée. L'hydratation ménagée et surtout l'oxydation de l'acide urique vont la faire apparaître.

(1) Suivant Esbach, l'iodure d'ammonium en solution aqueuse et à chaud transformerait aussitôt l'acide urique en acide oxalique (?)

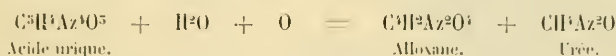
Si l'on fait bouillir longtemps l'acide urique avec l'eau, il se dédouble en un acide nouveau, l'acide dialurique, $C^4H^4Az^2O^4$, et en urée CH^4Az^2O (*Magnier de la Source*) :



$$\underset{\text{Acide urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + 2H^2O \quad \underset{\text{Acide dialurique.}}{C^4H^4Az^2O^4} + \underset{\text{Urée.}}{COAz^2H^4}$$

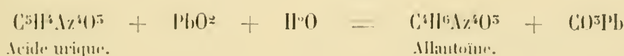
Cette même transformation se produit sous l'influence de certains microorganismes ([1]).

Si sur de l'acide urique, suspendu dans l'eau froide, on fait agir du brome, de l'acide nitrique ordinaire et froid, du chlorate de potasse et de l'acide chlorhydrique, de l'ozone, de l'hypobromite de soude étendu, il s'oxyde et se dédouble en alloxane et en urée :



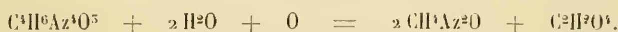
$$\underset{\text{Acide urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + H^2O + O = \underset{\text{Alloxane.}}{C^4H^2Az^2O^4} + \underset{\text{Urée.}}{CH^4Az^2O}$$

Il peut aussi s'oxyder sans que l'urée se sépare de sa molécule : ainsi, bouilli avec du bioxyde de plomb et de l'eau, il donne l'allantoïne :



$$\underset{\text{Acide urique.}}{C^5H^4Az^4O^3} + PbO^2 + H^2O = \underset{\text{Allantoïne.}}{C^4H^6Az^4O^3} + CO^3Pb$$

Mais par une oxydation plus avancée cette allantoïne se dédouble elle-même en urée CH^4Az^2O et acide oxalique $C^2H^2O^4$:



$$C^4H^6Az^4O^3 + 2H^2O + O = 2CH^4Az^2O + C^2H^2O^4.$$

Lorsqu'on chauffe à sec à 100° des urates neutres ou basiques de plomb ou d'argent avec de l'iodure de méthyle, on obtient divers acides uriques méthylés : deux acides monométhylés $C^5H^3(CH^3)Az^4O^3$ et un diméthylé $C^5H^2(CH^3)^2Az^4O^3$. On connaît aussi un acide triméthylurique et un acide tétraméthylurique $C^5(CH^3)^4Az^4O^3$. Nous tirerons parti de ces observations, dues à E. Fischer, pour établir la constitution de l'acide urique.

Urates. — En s'unissant aux bases, l'acide urique donne des urates neutres et des urates acides. Les urates neutres de potassium, sodium, lithium sont seuls solubles ; celui d'ammonium n'existe pas. Les urates acides de potassium, sodium et ammonium sont peu solubles ; les urates terreux très peu. Les autres sont tout à fait insolubles dans l'eau.

Les urates et l'acide urique, même mêlés d'impuretés, se reconnaissent : 1° par la faible solubilité de l'acide urique et la forme de ses cristaux caractéristiques (p. 177) ; 2° par la réaction dite de la *murexide* : Si l'on prend le produit qu'on suppose être de l'acide urique ou un urate, et que dans une petite capsule de porcelaine on le chauffe à sec

([1]) *Comp. Rend.*, t. CXXIII, p. 186.

avec un peu d'acide azotique ordinaire, il reste un résidu rougeâtre qui se colore en beau pourpre lorsqu'on le soumet à l'action de l'ammoniaque très étendue. C'est le purpurate d'ammonium ou *murexide* qui caractérise l'acide urique ; 3° Un urate alcalin traité à l'ébullition par un sel cuivrique donne un précipité de couleur mal définie qui se transforme très rapidement en urate cuivreux blanc insoluble.

L'*urate d'ammoniaque neutre* n'existe pas. L'*urate acide* (fig. 17) répond à $C^4H^3(AzH^4)Az^4O^3$. On le rencontre dans les excréments de reptiles et d'oiseaux. Il forme dans les urines fébriles des sédiments pulvérulents, amorphes, grumeleux. — L'*urate neutre de potassium* $C^4H^2K^2Az^4O^3$ est soluble dans 44 p. d'eau froide. Il attire l'acide carbonique de l'air qui le décompose. L'*urate acide* $C^5H^3KAz^4O^3$, qu'on prépare en traitant l'urate neutre par CO^2, se dépose en flocons. Il est neutre, soluble dans 75 p. d'eau bouillante et 800 d'eau froide ; le sel ammoniac le précipite. —

Fig. 17. — Urate acide d'ammoniaque cristallisé dans l'eau chaude.

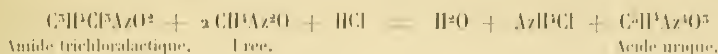
L'*urate neutre de sodium* $C^5H^2Na^2Az^4O^3$ est en mamelons solubles dans 77 p. d'eau froide et 73 d'eau bouillante. L'acide carbonique le transforme en urate acide $C^5H^3NaAz^4O^3$ formé de mamelons ou d'étoiles solubles dans 1 200 p. d'eau à 15° et dans 125 p. d'eau bouillante. Sa solution est précipitée par les bicarbonates alcalins, les sels de baryum et d'argent. On le trouve dans les sédiments urinaires sous forme de sphéroïdes ou de glomérules hérissées d'aiguilles (fig. 18). — L'*urate de calcium* neutre $C^5H^2CaAz^4O^3$ se dissout dans 1 500 p. d'eau froide. L'urate acide $(C^5H^3Az^4O^3)^2Ca,2H^2O$ se prépare en versant du chlorure calcique dans de l'urate acide de potassium. Il exige 203 parties d'eau froide pour se dissoudre. On le rencontre dans les calculs urinaires.

Fig. 18. Urate acide de soude en aiguilles et sphérules *b*.

Synthèses et isoméries de l'acide urique. — Horbaczewski a réalisé d'abord la synthèse totale de l'acide urique en chauffant à 230° un mélange de glycocolle et d'urée jusqu'à fusion et coloration en jaune.

$$\underset{\text{Glycocolle.}}{C^5H^5AzO^2} + \underset{\text{Urée.}}{3\,CH^4Az^2O} = 2\,H^2O + 3\,AzH^3 + \underset{\text{Acide urique.}}{C^5H^4Az^4O^3}$$

C'est la réciproque du dédoublement de l'acide urique par l'eau et l'acide iodhydrique (p. 178 fin). Horbaczewski a réalisé aussi cette synthèse en chauffant un mélange d'amide trichlorolactique et d'urée [1]:



On obtient ainsi 15 pour 100 de la quantité théorique d'acide urique.

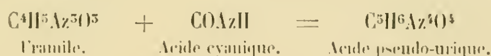
On avait déjà tenté de préparer l'acide urique par d'autres moyens ; ils n'avaient donné que les isomères suivants :

(*a*). *Acide iso-urique* $C^5H^4Az^4O^3$. Mölder l'obtint en faisant bouillir l'*alloxantine* $C^8H^4Az^4O^7$ (voir plus loin) avec la cyanamide. L'on a :

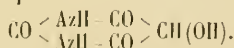


L'acide iso-urique est très peu soluble dans l'eau. Les acides le séparent à l'état gélatineux. Il précipite en noir par le nitrate d'argent.

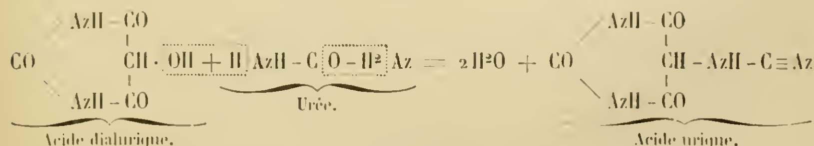
(*b*). *Acide pseudo-urique* $C^5H^6Az^4O^4$. Cet acide, qui diffère de l'acide urique par H^2O en plus, s'obtient en traitant la murexide ou l'uramile $C^4H^5Az^3O^3$ (voir p. 190) en solution concentrée par le cyanate de potassium (*Baeyer*). L'acide chlorhydrique précipite du mélange l'acide pseudo-urique $C^5H^6Az^4O^4,H^2O$ sous forme cristalline :



Constitution de l'acide urique. — On a dit (p. 179) que l'acide urique peut se dédoubler, par simple hydratation, en acide dialurique et urée. Or l'acide dialurique donnant en s'hydratant à son tour de l'urée et de l'acide tartronique, HO·CO–CH(OH)–CO·OH, ne saurait avoir d'autre constitution que :



L'acide dialurique provenant lui-même de l'acide urique par simple hydratation avec formation simultanée d'urée, on conçoit qu'il pourrait réciproquement se transformer en acide urique par une réaction inverse, ce qu'explique le schéma suivant :



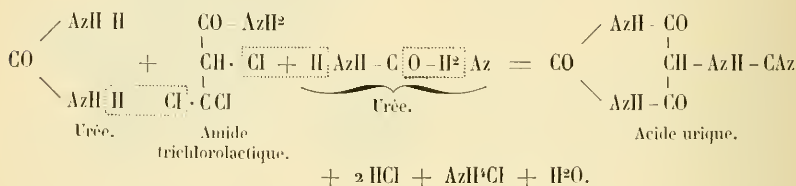
[1] *Bull. Soc. chim.*, XLVIII, 668.

La constitution de l'acide dialurique, rapprochée de cette constatation que l'acide urique donne par simple hydratation cet acide dialurique et l'urée, suffit donc à établir la structure de l'acide urique. Si elle est exacte, elle va nous rendre compte de toutes les propriétés de ce corps :

1° Elle explique son acidité et sa bibasicité, les deux atomes H des 2 AzH compris entre deux CO étant toujours doués d'aptitudes basiques.

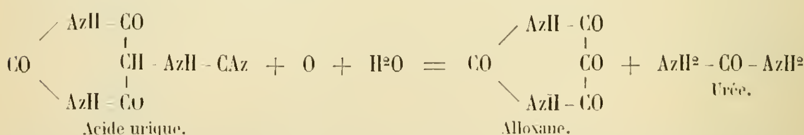
2° Elle montre que deux autres atomes d'hydrogène, l'un celui du CH placé entre les 2 CO (en -CO-CH-CO-), l'autre appartenant au groupe AzH uni au cyanogène CAz, sont remplaçables par des groupes CH^3, d'où les 4 dérivés méthylés de l'acide urique obtenus par E. Fischer.

3° Elle explique très simplement la synthèse de l'acide urique par l'amide trichlorolactique et l'urée :

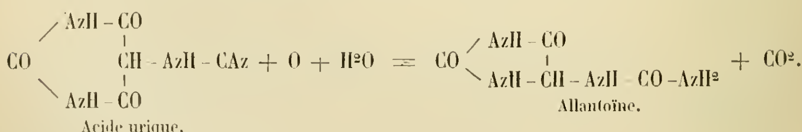


Cette synthèse d'Horbaczewski devient, à son tour, une démonstration concordante de la constitution que nous donnons à l'acide urique.

4° Cette constitution explique aussi la production simultanée de l'urée et de l'alloxane (que nous verrons être l'uréide répondant à l'acide mésoxalique CO^2H-CO-CO^2H) par oxydation et hydratation simultanées de l'acide urique : cette hydratation se fait aux dépens du chaînon AzH-CAz, comme elle se fait toujours dans les nitriles, en donnant CO-AzH^2 en place de -CAz (¹).

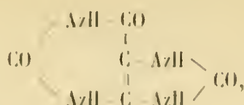


5° Cette structure rend enfin parfaitement compte de la production de l'allantoïne par oxydation de l'acide urique, l'un des carbonyles CO se séparant simplement à l'état de CO^2 :



(¹) On sait que l'on a : CH^3 - CAz + H^2O = CH^3 - CO - AzH^2
Acétonitrile. Acétamide.

Mediens et E. Fischer donnent à l'acide urique la constitution :



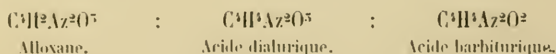
qui explique aussi la plupart des faits précédents, mais d'une façon moins claire suivant nous ; en particulier elle montre mal la production directe de l'acide dialurique par simple hydratation de l'acide urique, et la synthèse de cet acide urique en partant de l'amide trichlorolactique.

Origine de l'acide urique. — Il provient certainement en partie, ainsi que le pense Kossel, de la destruction de la nucléine des nucléo-albumines. Si l'on s'adresse à un organe riche en jeunes cellules ou en globules lymphoïdes tels que la rate, qu'on en fasse une infusion à 50° avec de l'eau, qu'on filtre et précipite par le sous-acétate de plomb, on obtiendra généralement une liqueur entièrement exempte d'acide urique et de composés xanthiques. Cette liqueur soumise à l'ébullition se charge aussitôt de xanthine et de sarcine (voir plus loin). Mais si on l'abandonne quelques heures à 40° en présence de sang artériel ou d'eau oxygénée, on *constate bientôt qu'elle renferme de l'acide urique* ($0^{gr},2$ pour 100 gr. de rate). De la nucléine pure traitée de même par un peu de sang artériel, donne aussi de l'acide urique [1].

CLASSIFICATION DES URÉIDES

On a vu (p. 175) qu'il y a lieu de distinguer dans les corps aptes à fournir de l'urée comme dérivé immédiat : 1° les *mono-uréides*, telles que l'alloxane, qui donnent en se dédoublant de l'urée et un corps qui n'appartient plus à la famille des uréides et 2° les *diuréides*, dont les dédoublements font apparaître l'urée en même temps qu'un nouvel uréide apte à redonner à son tour de l'urée dans une seconde phase d'hydratation. Les *mono-uréides* contiennent généralement deux atomes d'azote par molécule ; les *diuréides*, quatre atomes d'azote.

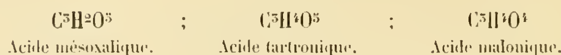
D'une mono-uréide, telle que l'alloxane, peuvent par hydrogénation ou réduction dériver d'autres mono-uréides sans que les atomes primitifs de carbone soient modifiés dans leur nombre ou leurs liaisons. Ainsi de l'alloxane dérivent l'acide dialurique et l'acide barbiturique :



$C^4H^2Az^2O^5$	:	$C^4H^4Az^2O^5$	:	$C^4H^4Az^2O^3$
Alloxane.		Acide dialurique.		Acide barbiturique.

(1) Horbaczewski. *Bull. Soc. chim.*, (3), t. VIII, p. 281.

Chacune de ces trois mono-uréides donnera naissance, par hydratation régulière, à une molécule d'urée et à un acide à trois atomes de carbone. Les acides :



$C^3H^2O^5$; $C^3H^4O^5$; $C^3H^4O^4$

Acide mésoxalique. Acide tartronique. Acide malonique.

correspondent terme pour terme à l'alloxane, à l'acide dialurique et à l'acide barbiturique dont ils dérivent.

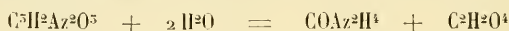
Si, au contraire, on agit par oxydation, la molécule perdra du carbone et tendra vers des uréides plus simples. Prenons encore l'alloxane comme exemple : par oxydation, elle donnera CO^2 et de l'acide parabanique :



$$C^4H^2Az^2O^4 + O = CO^2 + C^3H^2Az^2O^3$$

Alloxane. Acide parabanique.

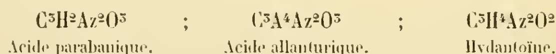
Cet acide parabanique est bien une uréide lui-même, car il fournit par hydratation de l'urée $COAz^2H^4$ et de l'acide oxalique $C^2H^2O^4$:



$$C^3H^2Az^2O^3 + 2\,H^2O = COAz^2H^4 + C^2H^2O^4$$

De l'acide parabanique peut donc dériver ainsi par hydratation, en même temps que l'urée, l'acide oxalique, à deux, et non plus à trois atomes de carbone.

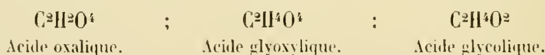
Une fois produit, cet acide parabanique peut donner naissance, à son tour, à une série d'uréides dérivés ayant même nombre d'atomes de carbone que lui :



$C^3H^2Az^2O^3$; $C^3A^4Az^2O^3$; $C^3H^4Az^2O^2$

Acide parabanique. Acide allanturique. Hydantoïne.

dérivés qui chacun, par hydratation, sont aptes à se dédoubler en urée et acides correspondants, à deux atomes de carbone, savoir :



$C^2H^2O^4$; $C^2H^4O^4$: $C^2H^4O^2$

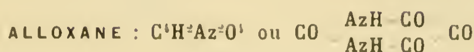
Acide oxalique. Acide glyoxylique. Acide glycolique.

L'acide parabanique, uréide en C^3 dérivé de l'*alloxane*, uréide en C^4, devient ainsi l'origine d'une nouvelle série d'uréides à trois atomes de carbone.

D'apres ces considérations, nous étudierons d'abord les mono-uréides, en faisant successivement l'histoire des termes à quatre atomes de carbone qui donnent par hydratation de l'urée et des acides à trois atomes de carbone, puis nous passerons aux mono-uréides à trois atomes de carbone.

Nous étudierons ensuite de même les diuréides.

A. Mono-uréides se dédoublant en urée et acides à 3 atomes de carbone.


ALLOXANE : $C^4H^2Az^2O^4$ ou CO AzH CO / AzH CO CO

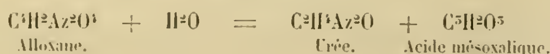
Ce corps, découvert en 1817 par G. Brugnatelli, se prépare de la manière suivante : on chauffe vers 60° un mélange de 1 partie d'acide nitrique ordinaire (D = 1,42) et de 8 parties d'eau. On y introduit peu à peu à froid de l'acide urique tant qu'il se dissout, et l'on fait bouillir. Il se produit un corps intermédiaire, l'*alloxantine*, dont on reparlera plus loin. On précipite la liqueur en ajoutant du protochlorure d'étain en solution chlorhydrique; on recueille le précipité et on le traite à la température ordinaire par un mélange de 1 p. d'acide nitrique, et 2 p. du même acide fumant. On obtient ainsi une masse pâteuse d'alloxane qu'on lave et fait cristalliser en la dissolvant dans une quantité d'eau à 80° aussi faible que possible. La solution filtrée chaude laisse cristalliser l'alloxane. Les eaux mères peuvent être traitées par H^2S, qui précipite encore de l'alloxantine qu'on traite comme il vient d'être dit.

On peut oxyder aussi l'acide urique par un mélange de 2 parties d'acide chlorhydrique et 0ᵖ,2 de chlorate de potasse. Si l'on a soin d'éviter que la liqueur ne s'échauffe sensiblement, il ne se fait aucun dégagement de gaz. En étendant d'eau et saturant par l'hydrogène sulfuré, on précipite l'alloxantine qu'on transforme en alloxane.

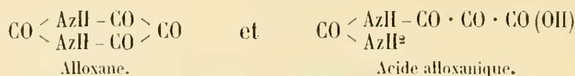
L'alloxane cristallise avec 1 ou 4 molécules d'eau, suivant qu'elle se dépose d'une solution chaude ou froide. On peut l'obtenir anhydre en chauffant ces hydrates à 150° dans un courant d'hydrogène. C'est alors une masse rougeâtre, amorphe, qui s'altère en fondant lorsqu'on la chauffe. Elle est très soluble dans l'alcool et dans l'eau d'où l'acide nitrique la précipite. Son goût est astringent. Elle teint la peau en pourpre et lui communique une odeur nauséabonde. Sa solution prend une couleur bleu indigo par les sels ferreux. Elle *rougit le tournesol, mais ne décompose pas les carbonates*.

L'alloxane s'unit aux alcalis et aux terres alcalines même étendues et à froid; mais lorsqu'on essaye de la séparer de ces dissolutions, elle reparaît transformée par hydratation en *acide alloxanique*, $C^4H^4Az^2O^5$, véritable acide qui décompose les carbonates et les acétates.

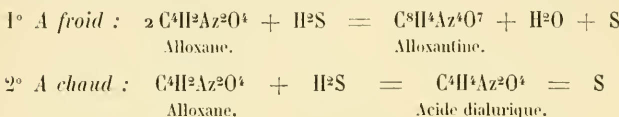
Bouillie avec les solutions alcalines un peu concentrées, l'alloxane se dédouble en urée et acide mésoxalique $C^3H^2O^5$:


$$\underset{\text{Alloxane.}}{C^4H^2Az^2O^4} + H^2O = \underset{\text{Urée.}}{C^2H^4Az^2O} + \underset{\text{Acide mésoxalique.}}{C^3H^2O^5}$$

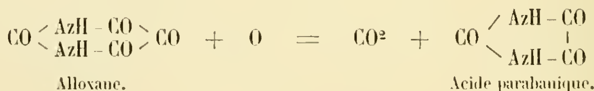
L'alloxane est donc de la mésoxalylurée. L'acide mésoxalique ayant lui-même la constitution (OH) CO·CO·CO (OH), l'alloxane, et l'acide alloxanique qui en dérive, doivent être représentés par :



Soumise aux agents de réduction (sels stanneux, hydrogène sulfuré, hydrogène dégagé par le zinc et les acides, acide iodhydrique, etc.), l'alloxane s'unit à H^2 et se transforme en urée et acide dialurique $C^4H^4Az^2O^4$; comme terme intermédiaire, il se forme de l'*alloxantine* :



Oxydé par l'acide nitrique moyennement étendu l'alloxane se transforme en acide carbonique et acide parabanique :

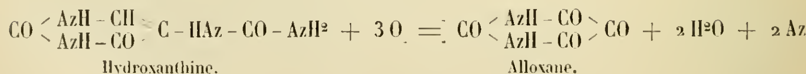


Par le bioxyde de plomb, elle donne de l'acide carbonique et de l'urée, l'acide parabanique étant atteint dans son radical oxalique :



L'alloxane s'unit aux bisulfites alcalins, comme le font les acétones.

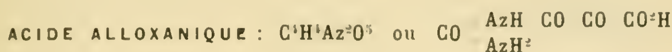
Par une voie très détournée R. Behrend [1] a fait la synthèse de l'alloxane : en partant de l'urée et de l'éther acétoacétique, il obtient le *méthyluracile* CO $\left\langle\begin{matrix} AzH - C - CH^3 \\ \qquad\quad \| \\ AzH - CO \end{matrix}\right.$ CH^2 qui, par oxydation, perd CH^3, puis donne, par nitration et amidation successives, l'amido-uracile, d'où, par le cyanate de potassium, dérive l'hydroxanthine $C^5H^6Az^4O^3$ dont l'oxydation donne enfin naissance à l'alloxane :



L'alloxane se décompose lentement et spontanément en urée et acides oxalique, oxalurique et parabanique.

(1) *Bull. Soc. chim.*, XLVI, 360.

Pour retrouver l'alloxane dans un liquide, on l'additionne d'acide cyanhydrique puis d'ammoniaque. Il se fait ainsi un précipité d'*oxaluramide* : cette réaction est très sensible. Lorsqu'à une solution d'alloxane on ajoute du glycocolle, de l'alanine ou de la leucine, on obtient, en chauffant, la coloration pourpre de la murexide (p. 190).



ACIDE ALLOXANIQUE : $C^4H^4Az^2O^5$ ou $CO \begin{matrix} AzH\ CO\ CO\ CO^2H \\ AzH^2 \end{matrix}$

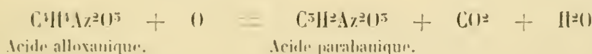
On a vu plus haut comment cet acide dérive de l'alloxane par hydratation. Il suffit de faire bouillir une solution d'alloxane avec de la baryte, filtrer, précipiter par l'acide sulfurique pour obtenir l'acide alloxanique qui cristallise. C'est un acide bibasique énergique, formé d'aiguilles dures radiées ou en mamelons. Les alloxanates neutres des métaux lourds sont peu solubles. Leurs solutions se décomposent facilement par la chaleur en urée et acide mésoxalique :



$$C^4H^2Az^2O^5Ba + H^2O = COAz^2H^4 + C^3O^5Ba$$

Alloxanate de baryum. — Urée. — Mésoxalate de baryum.

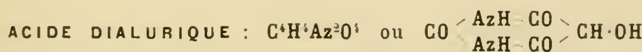
Par oxydation, l'acide alloxanique se transforme en acides carbonique et parabanique :



$$C^4H^4Az^2O^5 + O = C^3H^2Az^2O^3 + CO^2 + H^2O$$

Acide alloxanique. — Acide parabanique.

La solution aqueuse d'acide alloxanique, bouillie jusqu'à consistance sirupeuse, se transforme en acide allanturique, acide leucoturique et hydantoïne $C^3H^4Az^2O^2$, en dégageant de l'acide carbonique.

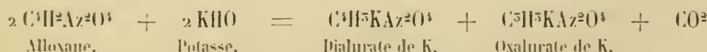


ACIDE DIALURIQUE : $C^4H^4Az^2O^4$ ou $CO \begin{matrix} \diagup AzH - CO \diagdown \\ \diagdown AzH - CO \diagup \end{matrix} CH{\cdot}OH$

Il s'obtient, comme on l'a dit, en faisant agir l'hydrogène sulfuré sur une solution aqueuse et bouillante d'alloxane, filtrant à chaud et saturant par AzH^3 qui forme du dialurate d'ammoniaque. L'acide dialurique cristallisé se dépose lorsqu'on traite ce sel par l'acide chlorhydrique.

Il peut dériver, par hydratation, de l'acide urique (p. 179).

Il prend aussi naissance si l'on fait agir sur les solutions d'alloxane le cyanure de potassium : il se produit en même temps de l'oxalane $C^3H^5Az^3O^3$ et de l'oxalurate de potassium :



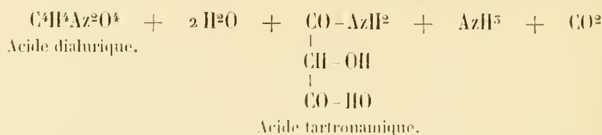
$$2\,C^4H^2Az^2O^4 + 2\,KHO = C^4H^3KAz^2O^4 + C^3H^3KAz^2O^4 + CO^2$$

Alloxane. — Potasse. — Dialurate de K. — Oxalurate de K.

L'acide dialurique forme des aiguilles incolores solubles dans l'eau

chaude. Il est *monobasique* [1]. Les dialurates sont neutres et peu solubles dans l'eau. Ils réduisent les sels d'argent.

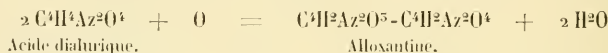
Par ébullition avec l'eau, le dialurate de sodium fournit du tartronamate de soude $CO(AzH^2)-CH(OH)-CO^2Na$, ce qui établit sa constitution :



$$C^4H^4Az^2O^4 + 2H^2O + \begin{array}{l}CO-AzH^2\\ | \\ CH-OH \\ | \\ CO-HO\end{array} + AzH^3 + CO^2$$

Acide dialurique. — Acide tartronamique.

Les solutions d'acide dialurique se décomposent à chaud avec formation d'acide oxalique. A l'air elle donnent par oxydation de l'alloxantine



$$2C^4H^4Az^2O^4 + O = C^4H^2Az^2O^3-C^4H^2Az^2O^4 + 2H^2O$$

Acide dialurique. — Alloxantine.

Comme l'alloxantine, l'acide dialurique en présence des sels ferriques et de l'ammoniaque donne une belle coloration bleue.

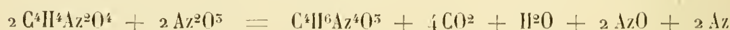
A 100° le dialurate d'ammoniaque absorbe l'oxygène de l'air et se transforme en murexide :



$$2C^4H^3(AzH^4)Az^2O^4 + O = C^8H^4(AzH^4)Az^5O^6 + 3H^2O$$

Dialurate d'ammonium. — Purpurate d'ammonium.

L'acide azoteux change l'acide dialurique en allantoïne $C^4H^6Az^4O^3$:

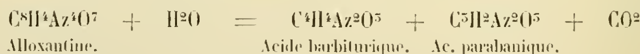


$$2C^4H^4Az^2O^4 + 2Az^2O^3 = C^4H^6Az^4O^3 + 4CO^2 + H^2O + 2AzO + 2Az$$



MALONYLURÉE : $C^4H^4Az^2O^3$ ou $CO\begin{array}{l}\diagup AzH-CO \\ \diagdown AzH-CO\end{array}\!\!\diagdown CH^2$, ET DÉRIVÉS

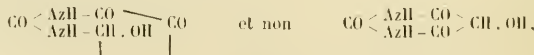
L'*acide barbiturique*, ou malonylurée, se produit lorsqu'on chauffe une solution concentrée d'alloxantine avec l'acide sulfurique ; de l'acide parabanique reste en dissolution et il se dégage CO^2 :



$$C^8H^4Az^4O^7 + H^2O = C^4H^4Az^2O^3 + C^3H^2Az^2O^3 + CO^2$$

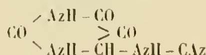
Alloxantine. — Acide barbiturique. — Ac. parabanique.

(1) Si l'on se fonde sur cette monobasicité, cet acide aurait donc la constitution :



$$CO\begin{array}{l}\diagup AzH-CO \\ \diagdown AzH-CH.OH\end{array} CO \quad \text{et non} \quad CO\begin{array}{l}\diagup AzH-CO \\ \diagdown AzH-CO\end{array} CH.OH,$$

cette dernière formule étant celle d'un acide bibasique. Dans ce cas, l'acide urique deviendrait



$$CO\begin{array}{l}\diagup AzH-CO \\ \diagdown AzH-CH-AzH-CAz\end{array} > CO$$

ce qui ne change rien d'essentiel à nos conclusions relatives à la constitution de cet acide.

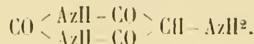
La malonylurée prend aussi naissance par réduction de l'acide bibromobarbiturique. M. E. Grimaux en a fait la synthèse, en 1879, en chauffant un mélange d'acide malonique, d'urée et d'oxychlorure de phosphore. Michael l'a obtenue en traitant l'urée en solution alcoolique par le sodomalonate d'éthyle.

C'est un acide bibasique cristallisable en prismes fusibles, assez solubles à chaud. Soumis à l'action des alcalis, il se dédouble en acide carbonique, ammoniaque et acide malonique $CO^2H - CH^2 - CO^2H$:

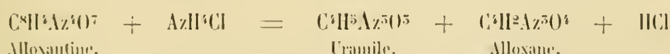


L'ébullition de la malonylurée avec l'acide azotique fort le transforme en nitromalonylurée ou acide diliturique $C^4H^3(AzO^2)Az^2O^3$. L'azotite de potassium donne avec elle la nitromalonylurée ou acide violurique $C^4H^3(AzO)Az^2O^3$; le brome, l'acide bibromobarbiturique $C^4H^2Br^2Az^2O^3$.

Acide amidobarbiturique ou uramile, $C^4H^5Az^3O^3$ ou

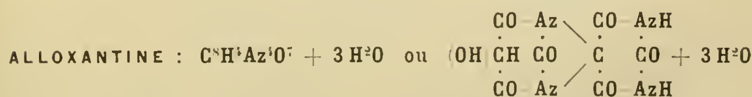


Il dérive de l'acide barbiturique par substitution de AzH^2 à H. Il se forme lorsqu'on fait agir à chaud le sel ammoniac sur l'alloxantine :



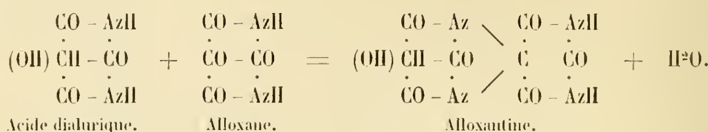
Il se produit aussi lorsqu'on fait bouillir l'acide thionurique avec de l'eau acidulée ou par l'action de l'acide iodhydrique sur les acides violurique et diliturique. Il cristallise en aiguilles soyeuses réunies en aigrettes, peu solubles dans l'eau, rougissant au contact de l'ammoniaque. L'uramile donne de la murexide en s'oxydant à chaud au contact de l'ammoniaque et des oxydes réductibles.

B. Diuréides dérivant d'acides à 3 atomes de carbone.



Nous avons vu (p. 186) l'alloxantine résulter d'une réduction incomplète de l'alloxane qui, passant en partie à l'état d'acide dialurique, se

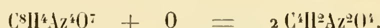
combine à cet acide, comme le démontre l'expérience directe. Ce mode de formation suffirait pour établir la constitution de l'alloxantine :


Acide dialurique. Alloxane. Alloxantine.

On sait (p. 185) qu'on peut obtenir aussi l'alloxantine en oxydant incomplètement l'acide urique par l'acide nitrique étendu; après neutralisation de la liqueur par le carbonate de chaux, on précipite l'alloxantine et l'on complète au moyen de H^2S à froid la réduction d'un peu d'alloxane formée. L'eau à 100° dissout l'alloxantine produite et laisse le soufre provenant de H^2S.

L'alloxantine se présente en cristaux clinorhombiques durs, à 3 molécules d'eau de cristallisation qu'ils perdent à 150°. Elle est peu soluble dans l'eau froide; elle rougit le tournesol.

Les agents oxydants la convertissent en alloxane $C^4H^2Az^2O^4$:



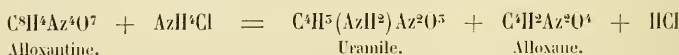
$$C^8H^4Az^4O^7 + O = 2\,C^4H^2Az^2O^4.$$

Les réducteurs la transforment en acide dialurique :



$$C^8H^4Az^4O^7 + H^2 + H^2O = 2\,C^4H^4Az^2O^4.$$

En mélangeant à l'abri de l'air les solutions d'alloxantine avec du sel ammoniac, on obtient une liqueur pourpre qui se décolore en laissant déposer des cristaux d'uramile; de l'alloxane reste dissoute :

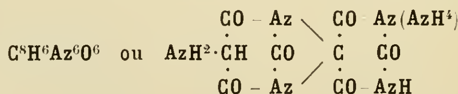


$$C^8H^4Az^4O^7 + AzH^4Cl = C^4H^3(AzH^2)Az^2O^3 + C^4H^2Az^2O^4 + HCl$$

Alloxantine. Uramile. Alloxane.

L'alloxantine se colore en rouge en présence d'ammoniaque en donnant un peu de murexide.

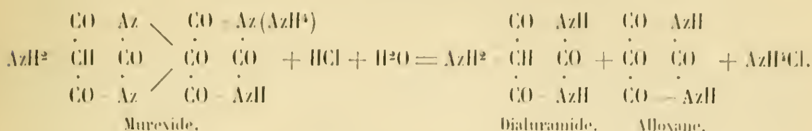
MUREXIDE OU PURPURATE D'AMMONIUM


$C^8H^6Az^6O^6$ ou

Découverte par Proust en 1818, cette substance fut appelée *murexide* par Liebig et Woehler qui pensèrent à tort qu'elle devait être identifiée avec le pourpre des anciens fourni par les *murex* (p. 172).

La formule de constitution ci-dessus suffit à indiquer que lors-

qu'on traite sa solution aqueuse par l'acide chlorhydrique, elle se dédouble en donnant de l'alloxane, de la dialuramide et du sel ammoniac :



dédoublement qui suffirait à établir sa constitution.

La murexide se forme dans une foule de conditions, entre autres par l'action de l'oxyde de mercure sur la dialuramide et par celle de l'ammoniaque sur le produit d'oxydation de l'acide urique par l'acide nitrique ordinaire. Ordinairement pour la préparer on dissout 4 parties d'alloxantine et 7 p. d'alloxane cristallisée dans 240 p. d'eau et l'on ajoute à chaud 80 p. d'une solution saturée à froid de carbonate d'ammoniaque : la murexide se dépose par refroidissement.

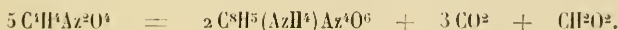
Elle cristallise en prismes carrés, verts cantharide par réflexion, grenats foncés par transmission. Elle est peu soluble à froid, sa solution à chaud est d'un beau pourpre. Elle est insoluble dans l'alcool et l'éther.

On a vu (p. 181) que, traitée par le cyanate de potassium, la murexide donne de l'acide pseudo-urique. L'acide azotique la convertit en alloxane.

Le purpurate d'ammonium a été employé en teinture sur soie ou sur laine mordancée au chlorure d'étain ou au sublimé. Ces couleurs résistent assez à la lumière, mais se décolorent par les réducteurs.

ACIDE HYDURILIQUE : $C^8H^6Az^4O^6$

L'acide hydurilique est une diuréide acide qu'on obtient en chauffant à 160° l'acide dialurique sec avec de la glycérine anhydre. Il se dégage CO^2 et il se fait de l'acide formique; on lave à l'eau, il reste de l'hydurilate d'ammonium :



$$5\,C^4H^4Az^2O^4 = 2\,C^8H^5(AzH^4)Az^4O^6 + 3\,CO^2 + CH^2O^2.$$

On dissout dans un peu d'ammoniaque cet hydurilate d'ammonium, on précipite par un sel de cuivre et décompose l'hydurilate de cuivre par HCl : l'acide hydurilique cristallise de l'eau bouillante.

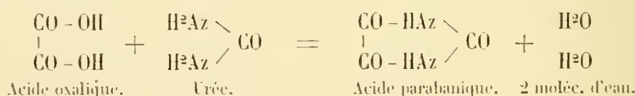
Il forme de petits prismes quadrangulaires répondant à la formule $C^8H^6Az^4O^6,4H^2O$, difficilement solubles dans l'alcool. Il est bibasique. Les hydurilates alcalins sont solubles. Le chlorure ferrique les colore, comme l'acide libre, en vert foncé.

C. Mono-uréides dérivant d'acides à 2 atomes de carbone.

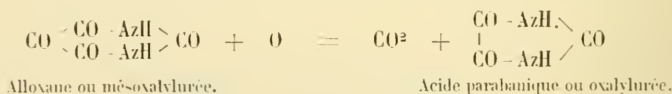
Nous avons vu (p. 184) comment, en perdant par oxydation l'un de leurs chaînons CO, CH^2 ou CH(OH), les uréides à radicaux dérivés d'acides à *trois atomes de carbone* donnent des mono- et diuréides correspondant terme pour terme aux uréides précédents, mais se dédoublant en urée et acides à *deux atomes de carbone seulement*. Parmi ces nouveaux corps nous allons étudier les plus importants.

ACIDE PARABANIQUE : $C^3H^2Az^2O^3$ — ACIDE OXALURIQUE : $C^3H^4Az^2O^4$

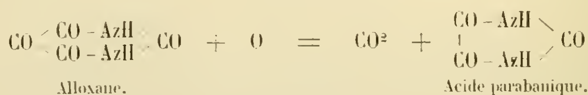
Acide parabanique. — L'acide parabanique fut obtenu pour la première fois synthétiquement en déshydratant par le trichlorure de phosphore un mélange d'urée et d'acide oxalique (*Ponomarew*) : cette réaction fixe la constitution de cet acide :



On a vu qu'il peut aussi dériver de l'alloxane par oxydation :



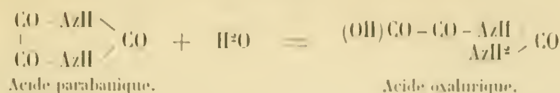
On peut préparer directement l'acide parabanique en partant de l'acide urique : A une partie de cet acide, on ajoute 3 p. d'acide azotique mêlé d'un demi-volume d'eau et l'on chauffe à 70° ; on évapore à consistance de sirop et laisse refroidir : l'acide parabanique cristallise. Dans cette réaction il se fait de l'alloxane qui s'oxyde ensuite en perdant CO^2 :



L'acide parabanique forme des prismes à six pans, incolores, transparents, très acides, solubles dans l'eau, plus facilement dans l'alcool, insolubles dans l'éther, non effleurissables à l'air. Ils répondent à la formule $C^3H^2Az^2O^3.H^2O$, probablement $\begin{matrix}(OH)^2C - AzH \\ | \\ CO - AzH\end{matrix} > CO$.

L'ébullition n'altère pas l'acide parabanique, mais bouilli avec les

alcalis ou leurs carbonates, il donne l'acide oxalurique, qui est à l'acide parabanique ce que l'acide alloxanique est à l'alloxane :



L'acide parabanique est bibasique. Le parabanate d'argent est insoluble et répond à la formule $C^3Ag^2Az^2O^3$.

On connaît aussi la méthyl- et la diméthyl-oxalylurée $C^3(CH^3)^2Az^2O^3$ Celle-ci se prépare par l'action de CH^3I sur le parabanate diargentique.

Acide oxalurique, $C^3H^4Az^2O^4$. — On vient de voir comment il dérive par hydratation de l'acide parabanique. Généralement, on recourt pour le préparer à l'ébullition de ce dernier acide avec l'ammoniaque; la liqueur se prend en une masse d'aiguilles qu'on sépare, redissout à chaud, et traite par l'acide sulfurique ou azotique; l'acide oxalurique se dépose par refroidissement sous forme d'une poudre cristalline amère au goût, saturant les bases à la façon d'un acide monobasique. L'oxalurate de calcium est soluble même en présence d'ammoniaque; celui d'argent se précipite en flocons solubles dans l'eau bouillante.

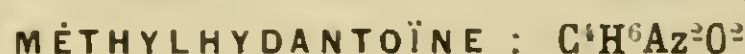
L'oxalurate d'éthyle traité par l'ammoniaque donne l'*oxaluramide* ou *oxalane* $CO<^{AzH^2}_{AzH-CO-CO-AzH^2}$, matière pulvérulente blanche, nacrée, insoluble, qu'on paraît avoir rencontrée dans l'urine humaine.



ACIDE ALLANTURIQUE : $C^3H^4Az^2O^3$ ou $CO<^{AzH-CO}_{AzH-CH\cdot OH}$

C'est la glyoxylurée. Elle est à l'acide parabanique ce que l'acide dialurique est à l'alloxane. On l'obtient en hydratant l'allantoïne par l'eau à 140° ou par l'acide chlorhydrique aqueux. C'est un corps blanc, déliquescent, gommeux, un peu acide, s'unissant aux alcalis. L'allanturate de potassium se dédouble, par ébullition avec l'eau, en urée et acide glyoxylique, qui lui-même se transforme en acide glycolique et acide oxalique. Cette réaction suffit pour montrer que ce corps n'est autre que la mono-uréide glyoxylique.

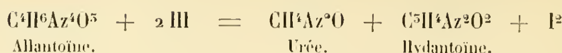
Soumise à chaud à l'action prolongée de l'eau de baryte, la glyoxylurée se dédouble en acides hydantoïque et parabanique.

HYDANTOÏNE : $C^3H^4Az^2O^2$ — ACIDE HYDANTOÏQUE : $C^3H^6Az^2O^3$
MÉTHYLHYDANTOÏNE : $C^4H^6Az^2O^2$

Hydantoïne. — L'hydantoïne est la glycolylurée $CO<^{AzH-CO}_{AzH-CH^2}$.

On peut l'obtenir par l'action à chaud de HI sur l'allantoïne :



$$\underset{\text{Allantoïne.}}{C^4H^6Az^4O^3} + 2\,HI = \underset{\text{Urée.}}{CH^4Az^2O} + \underset{\text{Hydantoïne.}}{C^3H^4Az^2O^2} + I^2$$

On paraît aussi l'avoir obtenue en chauffant le glycocolle avec un excès d'urée à 120°, ou la bromacétylurée avec l'ammoniaque. Anschütz l'a préparée en unissant à chaud l'urée à l'acide dioxytartrique (1).

L'hydantoïne forme des prismes anhydres, incolores, solubles dans l'eau, de saveur un peu sucrée, fusibles vers 260°. L'oxydation la convertit en acide allanturique. Elle précipite le nitrate d'argent ammoniacal. Sous l'influence des alcalis, elle s'hydrate et donne l'acide hydantoïque $CO\left\langle\begin{matrix}AzH - CH^2 - CO^2H\\ AzH^2\end{matrix}\right.$.

Acide hydantoïque ou glycolurique, $C^3H^6Az^2O^3$. — Il s'obtient comme on vient de le dire; ou bien encore par l'action de l'amalgame de sodium sur l'allantoïne. Il se forme aussi lorsqu'on chauffe le sulfate de glycocolle avec le cyanate de potassium; on fait le sel de baryte, on le traite par la quantité exactement équivalente d'acide sulfurique, on filtre et laisse cristalliser.

Cet acide forme des prismes incolores, volumineux, peu solubles dans l'eau froide. Il est monobasique. L'acide hydantoïque donne du glycocolle et de l'urée lorsqu'on le chauffe avec de l'acide iodhydrique.

Méthylhydantoïne, $C^4H^6Az^2O^2$. — Elle a été extraite par Guareschi et Mosso de la chair de veau. On y reviendra en parlant des leucomaïnes.

D. Diuréides dérivant d'acides à 2 atomes de carbone.

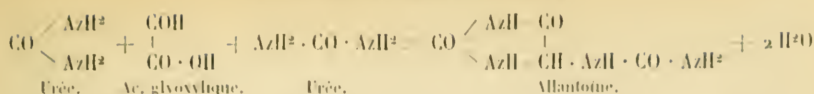
Nous n'étudierons parmi ces diuréides que l'allantoïne, et l'acide allantoïque qui en dérive.



ALLANTOÏNE : $C^4H^6Az^4O^3$ — ACIDE ALLANTOÏQUE : $C^4H^8Az^4O^4$

Allantoïne. — Elle se rencontre dans la liqueur allantoïdienne du fœtus, ainsi que dans l'urine du veau et des autres animaux soumis au régime lacté. Wœhler et Liebig l'ont préparée les premiers en oxydant l'acide urique. E. Grimaux en a fait la synthèse en chauffant quelques heures à 100° l'acide glyoxylique avec de l'urée :

(1) *Bull. Soc. chim.*, (3), IV, 54.



synthèse qui montre définitivement que l'allantoïne est bien la glyoxyluréide.

Le bioxyde de plomb ou l'ozone transforment l'acide urique en allantoïne, urée, acides carbonique et oxalique. Pour préparer l'allantoïne par l'acide urique, on oxyde ce corps, soit par le bioxyde de plomb, soit par MnO^2 à une température tiède et en liqueur neutre. On a :



L'allantoïne forme des cristaux rhombiques, incolores, brillants, vitreux, quelquefois disposés en aigrettes. Elle se dissout dans 30 p. d'eau bouillante et dans 131 d'eau à 22°. Elle est neutre aux papiers.

Par les alcalis, elle se dédouble en acide carbonique et ammoniaque, l'un et l'autre dérivés de l'urée, ainsi qu'en acides oxalique et acétique correspondants au radical glyoxylique :

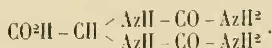


L'allantoïne s'unit au nitrate d'argent. Elle donne avec le nitrate mercurique un précipité analogue à celui que forme l'urée dans ces mêmes conditions, ce qui permet de la séparer et de la doser.

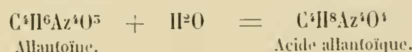
Les réactifs hydrogénants transforment l'allantoïne en glycolurile :



Acide allantoïque. — Il s'obtient en dissolvant l'allantoïne dans un excès de potasse, abandonnant quelques jours la liqueur, l'acidifiant alors par l'acide acétique, ajoutant de l'alcool et laissant évaporer ; l'allantoate de potasse cristallise. Il répond à la constitution :



On a :



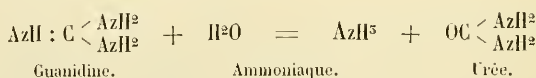
Les corps de la série urique sont un des exemples classiques les plus propres à montrer par quelles séries d'hydratations, dédoublements et oxydations se simplifient par degrés successifs dans notre organisme, comme dans nos laboratoires, les matières organiques en général, et en particulier les principes de nos tissus.

QUATORZIÈME LEÇON

BASES ANIMALES OU LEUCOMAÏNES. — CLASSIFICATION.
(A) LEUCOMAÏNES XANTHIQUES : ADÉNINE, SARCINE, XANTHINE, GUANINE, CARNINE, ETC.

A côté des uréides existent dans les glandes, humeurs et tissus, animaux ou végétaux, une série de corps azotés dont quelques-uns, tels que la *xanthine*, la *sarcine*, l'*adénine*, la *carnine*, sont très rapprochés des uréides, d'autres comme la *créatine*, la *sarcosine*, sont plus éloignés. Les liens de ces corps avec les uréides, leur classement, leur constitution, leur origine, leur rôle physiologique, leur signification, n'étaient pas connus, ou l'étaient peu, avant les travaux que j'ai publiés à ce sujet. J'ai rattaché les chaînons épars de ces familles grâce à la découverte de termes nouveaux qui m'ont permis d'établir les relations naturelles de ces principes. J'ai montré que tous ces corps étaient des *bases* faibles et que, contrairement aux idées alors régnantes, les animaux comme les végétaux produisent, à l'état normal et dans presque toutes leurs cellules, des composés *alcaloïdiques*. Je leur ai donné le nom de *leucomaïnes* (de λεύκωμα, blanc d'œuf) pour indiquer que ces corps sont les produits basiques issus du dédoublement des albuminoïdes des tissus.

Ces corps ne sont pas des uréides, puisqu'ils ne forment pas directement d'urée par hydrolyse : mais beaucoup produisent ainsi de la guanidine CAz^3H^5 ou $(AzH)''C \Big< {AzH^2 \atop AzH^2}$, susceptible elle-même de donner naissance à l'urée par hydratation directe :

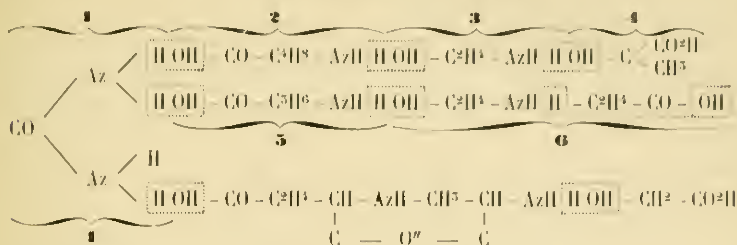


$$AzH : C \Big< {AzH^2 \atop AzH^2} + H^2O = AzH^3 + OC \Big< {AzH^2 \atop AzH^2}$$

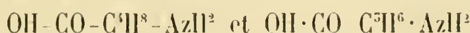
Guanidine. Ammoniaque. Urée.

Il est assez facile de concevoir la production des bases animales en partant des albuminoïdes. Ces bases, en effet, dérivent toutes ou presque toutes par simple hydratation et dédoublement des corps protéiques. Pour saisir comment se dédoublent ces composés, revenons à la formule de constitution de la molécule albuminoïde établie p. 64 et 65. Mais, pour simplifier, je ne représenterai ici qu'une partie de cette molécule complexe, celle à tête d'urée, laissant de côté la partie à tête d'oxalylurée sur laquelle nous ferions les mêmes raisonnements. Cette molécule albuminoïde s'hydrate donc, c'est-à-dire que l'eau s'introduit entre ses membres, et s'unissant à eux les fait pour ainsi dire éclater en morceaux plus petits qui en dérivent directement, grâce au mécanisme de l'hydrolyse. Pour bien montrer aux yeux ce phénomène de

dédoublement ainsi provoqué par l'hydratation, j'entoure ici les 8 molécules d'eau qui s'introduisent dans cette partie de la molécule albuminoïde, d'un pointillé qui permet de les reconnaître :



Branche uréique de la molécule albuminoïde, où l'on a représenté, entourée d'un pointillé, l'eau d'hydratation introduite et par Q″ le reste de la molécule protéique que nous ne développons pas ici.

On voit aussitôt en ce schéma que la partie **1**, **1** ou  issu de $CO \langle \begin{matrix} Az < \\ Az < \end{matrix}$ de cette molécule albuminoïde se détache, en empruntant 3H à 3 molécules H^2O, pour constituer de l'urée;

Que les parties **2** et **5**, c'est-à-dire

$$OH{-}CO{-}C^4H^8{-}AzH^2 \text{ et } OH{\cdot}CO\ C^5H^6{\cdot}AzH^2$$

formeront des acides amidés basiques homologues de la leucine; que la partie **3**, c'est-à-dire $OH{\cdot}C^2H^4{\cdot}AzH^2$, et les analogues, donneront des bases oxyéthyléniques ou névriniques; que la partie **4** formera de l'acide lactique, que la partie **6** en perdant CO^2 donnera la base $OH{\cdot}C^2H^4{-}AzH(C^2H^5)$ qui se rattache à la même famille névrinique, cette base pouvant du reste ultérieurement produire la sarcosine par oxydation.

Ainsi s'explique comment les leucomaïnes peuvent prendre naissance au cours de la désassimilation des albuminoïdes de nos tissus par de simples phénomènes d'hydratation fermentative.

J'ai montré ailleurs [1], et j'y reviendrai plus loin, que l'oxygène ne pénètre pas dans le protoplasma des cellules de nos tissus et que les phénomènes qui se passent dans leur profondeur, sont surtout des phénomènes d'hydratation; en un mot, et contrairement à l'opinion généralement reçue, le protoplasma *vit et fonctionne presque exclusivement d'une vie anaérobie*. Les leucomaïnes qui s'y forment ne sauraient donc être considérées comme des produits d'*oxydation* des albuminoïdes. Nous venons de montrer comment elles peuvent résulter de simples phénomènes d'hydratation.

Les bases d'origine animale dont nous venons d'esquisser l'origine doivent être classées en trois grands groupes :

[1] Voir ma *Chimie de la cellule vivante*, p. 86.

1° Les *leucomaïnes xanthiques* très rapprochées des uréides. Elles répondent toutes à ces caractères communs qu'elles précipitent par l'acétate de cuivre à chaud en liqueur acide et à froid par le nitrate d'argent en liqueur ammoniacale;

2° Les *leucomaïnes créatiniques* qui ne précipitent pas par l'acétate de cuivre ni par le nitrate d'argent ammoniacal, mais qui s'unissent aux chlorures de zinc ou de cadmium pour donner des sels doubles peu solubles;

3° Les *leucomaïnes névriniques*, bases analogues à la névrine, qui n'ont aucun des caractères précédents.

Nous étudierons avec elles quelques autres bases mal classées.

(A) LEUCOMAÏNES XANTHIQUES

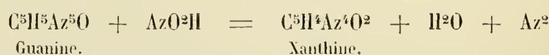
Les leucomaïnes xanthiques se rencontrent chez les végétaux comme chez les animaux. Elles possèdent les caractères suivants :

1° Tous les corps de cette famille sont des alcaloïdes faibles, donnant des chlorhydrates et chloroplatinates cristallisables que l'eau ne dissocie pas ou très lentement.

2° Fondues avec les alcalis, ces substances perdent la majeure partie de leur azote à l'état de cyanogène; elles contiennent toutes, en effet, le groupement $=C=AzH$. L'une d'elles, l'adénine $C^5H^5Az^5$, est même un polymère de l'acide cyanhydrique; une autre, la xanthine, a pu être obtenue par simple union de l'eau à ce même nitrile $CAzH$.

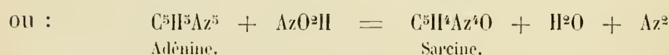
3° Elles ne donnent généralement pas d'urée en s'hydratant; ce ne sont donc point des uréides. Elles se rapprochent toutefois de ces corps : la guanine, par exemple, peut produire de l'acide parabanique par oxydation et hydratation simultanées, et l'on peut passer de la guanine à la xanthine et à la sarcine par une suite de réactions régulières.

4° Comme dans la famille urique, les leucomaïnes xanthiques présentent une grande stabilité. Ces corps peuvent se transformer régulièrement les uns dans les autres en conservant leur squelette carboné fondamental :



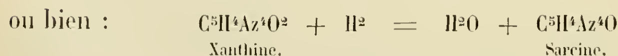
$$\underset{\text{Guanine.}}{C^5H^5Az^5O} + AzO^2H = \underset{\text{Xanthine.}}{C^5H^4Az^4O^2} + H^2O + Az^2$$

ou :



$$\underset{\text{Adénine.}}{C^5H^5Az^5} + AzO^2H = \underset{\text{Sarcine.}}{C^5H^4Az^4O} + H^2O + Az^2$$

ou bien :



$$\underset{\text{Xanthine.}}{C^5H^4Az^4O^2} + H^2 = H^2O + \underset{\text{Sarcine.}}{C^5H^4Az^4O}$$

Ce caractère suffit à démontrer la parenté et les rapports de ces bases.

5° Tous ces corps sont à la fois basiques et faiblement acides.

6° Les bases xanthiques s'unissent à l'oxyde de cuivre et forment le plus souvent, lorsqu'on les fait bouillir avec l'acétate de ce métal, des combinaisons insolubles. En liqueur alcaline, toutes ces bases précipitent à chaud par la liqueur de Fehling en présence de quelques gouttes de glycose ou de chlorhydrate d'hydroxylamine. En liqueurs neutres ou alcalinisées par l'ammoniaque, toutes précipitent par l'azotate d'argent ammoniacal et forment des leucomaïnes argentiques solubles à chaud dans l'acide azotique et reprécipitables à froid. En solution ammoniacale, elles donnent un composé cuivreux blanc insoluble par addition de chlorure cuivreux ammoniacal. On obtient ce même composé en ajoutant à la solution potassique bouillante quelques gouttes d'une solution de glycose.

7° Toutes ou presque toutes ces bases évaporées en présence d'acide nitrique laissent un résidu jaune que les alcalis colorent en orange et souvent en pourpre fugace. Ce caractère permet de les distinguer rapidement des *leucomaïnes créatiniques* dont nous parlerons plus loin.

Suivant Kossel, tous les corps xanthiques dériveraient des nucléines et plus directement encore des acides nucléiniques, (voir p. 125); qu'ils constituent par leur union avec l'acide phospho-glycérique. Si l'on fait une infusion de rate fraîche dans l'eau, qu'on la filtre et la précipite par le sous-acétate de plomb, on obtient une liqueur dénuée de corps xanthiques et d'acide urique; mais soumise à l'ébullition, cette liqueur se charge aussitôt de xanthine et de sarcine dues au dédoublement des nucléines des noyaux cellulaires [1].

Les substances que j'ai désignées sous le nom de *leucomaïnes xanthiques* pour indiquer à la fois leur origine, leur basicité et leur parenté, constituent à cette heure la série naturelle suivante :

L'adénine	$C^5H^5Az^5$
L'hypoxanthine ou sarcine	$C^5H^4Az^4O$
La xanthine et les isoxanthines.	$C^5H^4Az^4O^2$
La xanthinine.	$C^4H^5Az^3O^2$
L'hydroxanthine.	$C^5H^6Az^4O^3$
La guanine.	$C^5H^5Az^5O$
La pseudoxanthine.	$C^4H^5Az^5O$
L'épisarcine	$C^4H^5Az^3O$
L'hétéroxanthine	$C^6H^6Az^4O^2$
La paraxanthine.	$C^7H^8Az^4O^2$
La carnine.	$C^7H^8Az^4O^3$
La théobromine.	$C^7H^8Az^4O^2$
La caféine.	$C^8H^{10}Az^4O^2$

On peut les retirer presque toutes de l'extrait de viande [2].

[1] HORBACZEWSKI, *Bull. Soc. chim.*, (3), t. VIII, p. 281, et *Mon. f. Chem.*, t. XII, p. 221-276.

[2] Voir la méthode de P. BALKE et *Bull. Soc. Chim.*, (3), t. XII, p. 589.

Constitution des leucomaïnes xanthiques. — On verra que la guanine $C^5H^5Az^5O$, soumise à l'hydratation avec oxydation simultanée, se dédouble, non plus, comme l'acide urique, en urée et acides parabanique et carbonique, mais en guanidine, acide carbonique et acide parabanique. Étant données les formules de constitution suivantes sur lesquelles on ne saurait avoir de doute :

$$CO \begin{array}{l} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH^2 \end{array} \qquad AzH = C \begin{array}{l} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH^2 \end{array} \qquad \begin{array}{l} CO - AzH^2 \diagdown \\ \mid \qquad\qquad\quad CO \\ CO - AzH^2 \diagup \end{array}$$

Urée. Guanidine. Acide parabanique.

Il faut que la guanine ait la constitution
$$AzH \begin{array}{c} \diagup AzH - C - AzH \diagdown \\ \qquad\quad \| \\ \qquad\quad C \qquad\qquad CO \\ \qquad\quad \| \\ \diagdown AzH - C - AzH \diagup \end{array},$$
formule qui rappelle beaucoup celle que Medicus attribue à l'acide urique
$$OC \begin{array}{l} \diagup AzH - CO \\ \qquad\quad\ \| \\ \qquad\quad\ C - AzH \diagdown \\ \qquad\quad\ \| \qquad\qquad CO \\ \diagdown AzH - C - AzH \diagup \end{array}.$$
Ainsi constituée, la guanine doit, sous l'influence de l'eau et des réactifs oxydants, se dédoubler en guanidine et acide parabanique en s'annexant H^2O, unissant ses trois carbones intermédiaires à de l'oxygène et perdant l'un d'eux à l'état d'acide carbonique comme il arrive semblablement dans l'oxydation de l'acide urique. C'est en effet ce que l'expérience permet de constater :

$$\underset{\text{Guanine.}}{C^5H^5Az^5O} + H^2O + O^3 = \underset{\text{Guanidine.}}{CAz^3H^5} + \underset{\text{Acide parabanique.}}{C^3H^2Az^2O^3} + CO^2$$

Sous l'influence de l'acide azoteux, la guanine donne la xanthine, comme la guanidine donne de l'urée dans les mêmes conditions :

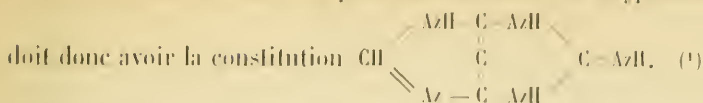
$$\underset{\text{Guanine.}}{AzH : C \begin{array}{c} \diagup AzH - C - AzH \diagdown \\ \| \\ C \\ \| \\ \diagdown AzH - C - AzH \diagup \end{array} CO} + AzO^2H = \underset{\text{Xanthine.}}{O : C \begin{array}{c} \diagup AzH - C - AzH \diagdown \\ \| \\ C \\ \| \\ \diagdown AzH - C - AzH \diagup \end{array} CO} + Az^2 + H^2O$$

de même que l'on a :

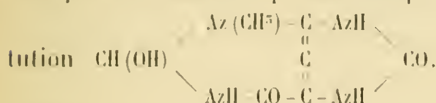
$$\underset{\text{Guanidine.}}{AzH : C \begin{array}{l} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH^2 \end{array}} + \underset{\text{Acide azoteux.}}{AzO^2H} = \underset{\text{Urée.}}{O : C \begin{array}{l} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH^2 \end{array}} + Az^2 + H^2O$$

Sous l'influence des agents réducteurs cette xanthine se transforme en hypoxanthine $C^5H^4Az^4O$. Il faut donc que celle-ci réponde à la constitution
$$CH \begin{array}{c} \diagup AzH - C - AzH \diagdown \\ \| \\ C \qquad\qquad CO \\ \| \\ \diagdown\!\!\diagdown Az - C - AzH \diagup \end{array}.$$
Or l'adénine $C^5H^5Az^5$ se transformant elle-même en hypoxanthine sous l'influence de l'acide nitreux, doit

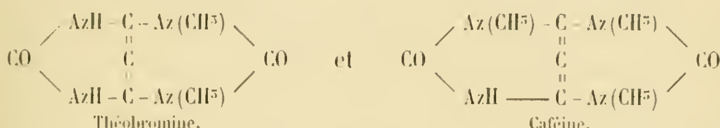
contenir le radical AzH à la place de l'atome O de l'hypoxanthine; elle doit donc avoir la constitution (¹)



Enfin l'on peut passer, comme on le verra, de la carnine à la sarcine par une réaction qui conduit pour cette dernière base à la constitution

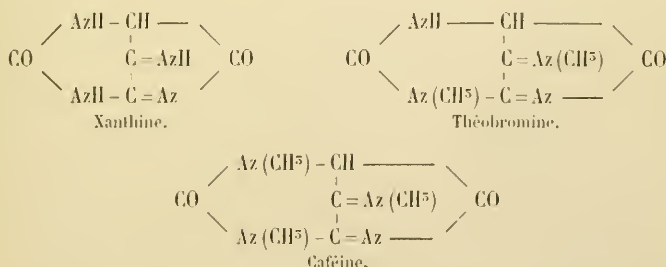


Quant à la théobromine et à la caféine, E. Fischer a établi que ces corps se comportent comme des diméthyl- et triméthylxanthines; ils ont donc pour constitution :



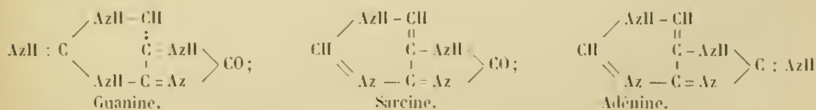
Ces formules indiquent : 1° les relations de ces corps avec les diuréides de la série urique; 2° leur rôle à la fois acide et basique faible; 3° leur facilité à fournir les groupements CAz ou CAzH lorsqu'on le détruit par la chaleur ou par les alcalis.

E. Fischer donne à trois de ces bases la constitution suivante :



Nous avons donné les raisons qui nous font adopter des formules un peu différentes.

(¹) Wulff et Krüger (voir *Bull. Soc. chim.*, (3), t. X, p. 409 et 1199) donnent à ces bases les constitutions :



rappelant celle de l'acide urique de Médicus et Fischer.

ADÉNINE : $C^5H^5Az^5$

Cette base, découverte par Kossel [1] en 1885, peut s'extraire de tous les tissus végétaux ou animaux, bourgeon, feuilles, pancréas, rate et autres glandes lymphoïdes, aptes à proliférer et, en général, des organes riches en nucléines. Elle est le plus souvent accompagnée de sarcine, xanthine et guanine provenant du dédoublement des nucléoalbumines. On a déjà dit que la nucléine du thymus ne donne que de l'adénine, tandis que les nucléines du jaune d'œuf non couvé et celles du lait ne donnent ni adénine, ni xanthine, ou que des traces. L'adénine ne se rencontre pas dans l'extrait de viande [2].

Kossel prépare l'adénine de la façon suivante : 75 livres de pancréas de bœuf sont broyées avec 200 litres d'eau contenant 1/2 vol. pour 100 d'acide sulfurique. Après 3 ou 4 heures d'ébullition, on précipite cet acide par la baryte, on filtre, et l'on évapore à basse température. Le filtratum réduit au dixième du volume primitif, est alcalinisé d'ammoniaque et traité par du nitrate d'argent ammoniacal. Le précipité qui se dépose très lentement, et qui doit rester à l'obscurité, est décanté, lavé modérément, séché sur plaques poreuses, enfin dissous dans l'acide nitrique tiède de densité 1,1 additionné d'un peu d'urée. On filtre : l'adénine se dépose à l'état de sel double argentique mêlé de guanine et d'hypoxanthine. Ce dépôt est lavé et décomposé sous faible pression par H^2S : on filtre encore, concentre et traite le résidu par l'ammoniaque sans excès en vase ouvert : à mesure que s'évapore l'ammoniaque, l'adénine et la guanine se déposent, tandis que la sarcine reste dissoute. On redissout le précipité dans HCl chaud; par refroidissement il se fait des aiguilles de chlorhydrate de guanine, le liquide filtré laisse cristalliser l'adénine. On sépare le mieux possible ces cristaux de ceux de guanine qui continuent à se former, on fait recristalliser et on précipite l'adénine par saturation exacte avec l'ammoniaque. On purifie enfin cette base en la transformant en sulfate qui donne des cristaux très purs.

L'adénine répond à la formule $C^5H^5Az^5 + 3H^2O$; elle se déshydrate à 100°. Elle est neutre. Elle forme des cristaux transparents, rhombiques d'aspect, en réalité hexagonaux, souvent très longs, semblables à des pierres à aiguiser, solubles dans 1086 p. d'eau. Ils se dissolvent dans l'alcool et dans l'acide acétique cristallisable, mais non dans l'éther et le chloroforme. Les alcalis forment avec cette substance des adéninates solubles d'où les acides faibles, mais sans excès, précipitent de nouveau

(1) *Zeitschrift für physiol. Chemie*, t. X, p. 248. Voir aussi Thoiss, *Bull.* (3), III, 259.

(2) La meilleure source est le thé ; son infusion peut contenir plusieurs grammes d'adénine par litre. Pour cette extraction, voir Krüger, *Bull. Soc. chim.* (3), t. VIII, p. 657.

la base. L'adénine est peu soluble dans le carbonate sodique. A 278° elle commence à se sublimer sans fondre en émettant de l'acide cyanhydrique. Si on l'évapore en présence d'acide nitrique et qu'on reprenne le résidu par de la soude, il ne se fait pas de coloration jaune orangée.

Par oxydation l'adénine donne de l'alloxane. C'est une base très stable vis-à-vis des acides, des alcalis et des oxydants.

Les sels d'adénine précipitent par l'eau de baryte. Ses solutions alcooliques forment avec le chlorure de zinc un précipité qui se redissout dans un excès d'ammoniaque ; l'adéninate mercurique est insoluble, même à chaud, dans l'ammoniaque étendue ; l'argentique est peu soluble. Le précipité que le nitrate d'argent forme à chaud dans la solution ammoniacale d'adénine répond à la formule $C^5H^4AgAz^5$; à froid il a pour composition $C^5H^5Az^5.Ag^2O$.

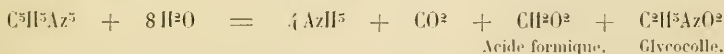
Le *sulfate* d'adénine répond à la formule $(C^5H^5Az^5)^2SO^4H^2 + 2H^2O$. Il perd son eau à 110°. Il forme de beaux cristaux solubles dans l'eau chaude. — Le *chlorhydrate* est cristallisé et assez soluble. — Le *métaphosphate* l'est très peu, mais il se dissout dans les alcalis et les acides. — Le ferrocyanure et le ferricyanure de potassium précipitent l'adénine en liqueur acétique [1]. — Le *chloroplatinate* est jaune et cristallin ; il répond à la formule $(C^5H^5Az^5.HCl)^2PtCl^4$; bouilli avec l'eau, il se change en une poudre jaune $C^5H^5Az^5.HCl.PtCl^4$.

Lorsqu'on traite au bain-marie par le nitrite de potassium le sulfate d'adénine acidulé, il se transforme entièrement en hypoxanthine :



$$C^5H^5Az^5 + AzO^2H = H^2O + Az^2 + C^5H^4Az^4O.$$

Chauffé à 180° avec l'acide chlorhydrique en excès, l'adénine se décompose quantitativement, comme il suit :



$$C^5H^5Az^5 + 8H^2O = 4AzH^3 + CO^2 + CH^2O^2 + C^2H^5AzO^2$$

Acide formique. Glycocolle.

Directement chauffée, l'adénine dégage des vapeurs d'acide cyanhydrique. Fondue avec de la potasse à 200°, elle donne beaucoup de cyanure de potassium. Les réducteurs l'attaquent, mais on connaît mal les produits qui se forment.

SARCINE OU HYPOXANTHINE : $C^5H^4Az^4O$

Elle a été découverte dans la rate par Schérer et dans les muscles par Strecker. On en trouve des traces dans l'urine humaine. Elle accompagne l'adénine et la guanine dans les tissus animaux riches en nucléines. Elle se produit durant la putréfaction de la levure et de la

(1) Voir *Bull. Soc. chim.*, (3), t. VIII, p. 658.

fibrine, par l'oxydation de la carnine, etc. On vient de voir (p. 203) comment elle dérive de l'adénine par remplacement de AzH par O.

On la retire généralement de la chair musculaire : L'extrait de viande est dissous à chaud dans 3 fois son poids d'eau, la solution est précipitée par 6 vol. d'alcool à 95° centés. : on recueille le précipité poisseux qui se forme ; on le dissout dans l'eau et on le traite par l'acétate de plomb ; la liqueur filtrée, débarrassée du plomb par H^2S, réduite de volume à basse température, dépose abondamment de la créatine. Les eaux mères sont mélangées de sous-acétate de plomb ammoniacal *sans excès* qui sépare une petite quantité de xanthine ; on filtre encore, on enlève le plomb par H^2S, on ajoute à la liqueur concentrée de l'acétate de cuivre et l'on fait bouillir ; on précipite ainsi à chaud une combinaison cuprique d'hypoxanthine, qu'on lave à l'eau bouillante et qu'on redissout dans l'acide azotique chaud. A cette solution refroidie on ajoute du nitrate d'argent ammoniacal qui précipite une combinaison d'azotate d'argent et de sarcine ; après lavage de ce précipité, on le redissout dans l'acide azotique bouillant, qui le laisse déposer en flocons cristallins. Ceux-ci délayés dans l'eau, donnent par H^2S une solution d'azotate de sarcine qui cristallise. On redissout ces cristaux dans l'eau chaude et l'on ajoute de l'ammoniaque ; l'hypoxanthine se dépose à froid.

C'est une poudre blanche, cristalline, soluble dans 300 p. d'eau froide et 950 p. d'alcool. Ses solutions sont neutres. Distillée directement ou en présence des alcalis, elle donne de l'acide cyanhydrique et des cyanures. Elle se dissout dans la potasse, l'ammoniaque et la baryte.

Elle forme des sels définis avec la plupart des acides. L'acide phosphomolybdique la sépare de sa solution azotique ; le chlorure de platine, de sa solution chlorhydrique. L'azotate d'argent ammoniacal donne le précipité $C^5H^4Az^4O,AzO^3Ag$. Cette combinaison cristallise à chaud et permet de séparer cette substance de la xanthine qui s'unit au même sel, mais ne se dépose que lentement. Le sublimé forme avec la sarcine un précipité floconneux soluble dans les acides. L'acétate de cuivre précipite également la sarcine à chaud. Le sous-acétate de plomb ammoniacal ne la précipite pas.

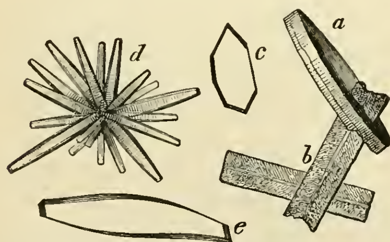


Fig. 19. — Chlorhydrate de sarcine.

Le *chlorhydate de sarcine* $C^5H^4Az^4O,HCl + H^2O$ forme des cristaux et des aiguilles d'un éclat nacré (fig. 19). Le *sulfate* est en petites aiguilles. L'*azotate* en grains cristallins ; l'un et l'autre se décomposent par l'eau.

Oxydée par l'acide nitrique, la sarcine ne donne pas de xanthine comme l'avait cru Strecker, mais suivant E. Fischer et Kossel, on réalise cette transformation grâce au permanganate de potassium.

Réduite par Zn + HCl, puis mélangée d'un peu de potasse et laissée s'oxyder à l'air, la sarcine donne une coloration rouge caractéristique.

Si l'on traite la sarcine par l'eau de chlore et une trace d'acide nitrique, qu'on évapore à siccité lorsqu'a cessé le dégagement d'azote, et qu'on expose le résidu sous une cloche dans une atmosphère ammoniacale, on observe une coloration d'un rose foncé.

La sarcine paraît se transformer en acide urique dans l'organisme des oiseaux de proie (*Mach*) et du poulet auquel on a enlevé le foie.

C'est une substance peu toxique : $0^{gr},050$ à $0^{gr},100$ de sarcine produisent chez la grenouille à laquelle on les injecte une excitation des réflexes avec attaques tétaniques.

Épisarcine. $C^4H^5Az^3O$. — Ce corps, doué de toutes les réactions xanthiques, a été signalé à l'état de traces par Balke dans les urines : 1600 litres en ont donné $0^{gr},4$. On l'obtient au cours de la purification de la sarcine : on dissout celle-ci dans l'ammoniaque et on fait passer au courant de CO^2 ; l'épisarcine se sépare en petites aiguilles cristallines.

Elle se dissout dans 13000 parties d'eau froide. Son chlorhydrate fournit de belles aiguilles. Son sel d'argent se produit comme celui d'hypoxanthine. Elle ne précipite pas par l'acide picrique comme la sarcine. Sa solution aqueuse réduite par Zn + HCl, puis alcalinisée et laissée à l'air, ne donne pas la coloration rouge de l'hypoxanthine. Elle se différencie de la paraxanthine et de l'hétéroxanthine en ce qu'elle ne forme pas de combinaison sodique insoluble.

XANTHINE — MÉTHYLXANTHINES — ISOXANTHINES

Xanthine, $C^5H^4Az^4O^2$. — La xanthine a été découverte, en 1823, par W. Marcet dans un calcul urinaire, mais elle se rencontre un peu partout avec la sarcine, qu'elle accompagne presque toujours. On la trouve surtout dans les glandes. On peut la retirer du guano et des urines humaines, particulièrement après l'emploi des bains sulfureux. On sait qu'elle dérive des nucléines (p. 125).

En exposant la préparation de la sarcine, on a dit comment à un moment donné on sépare la xanthine en la précipitant par le sous-acétate de plomb ammoniacal. Ce précipité est décomposé par H^2S, filtré à chaud et bouilli avec l'acétate de mercure qui sépare la xanthine ; on traite cette combinaison insoluble délayée dans l'eau par un courant d'hydrogène sulfuré et l'on filtre encore à chaud ; en évaporant, on obtient la xanthine sous forme de croûtes jaunâtres.

La xanthine prend naissance lorsqu'on réduit l'acide urique par l'amalgame de sodium, ou en traitant la guanine par l'acide azoteux :



$$C^5H^5Az^5O + AzO^2H = C^5H^4Az^4O^2 + Az^2 + H^2O.$$

C'est le procédé le plus expéditif pour l'obtenir; il se fait en même temps un peu de nitroxanthine qu'on réduit en solution ammoniacale par le sulfate ferreux; on filtre, évapore à siccité et reprend par l'eau qui enlève le sulfate ammonique et laisse la xanthine; on la redissout à chaud dans le carbonate d'ammoniaque; on décompose enfin la xanthine-ammoniaque par l'acide acétique.

L'auteur de ce livre a réussi à faire la synthèse totale de la xanthine, et de la méthylxanthine, en chauffant l'acide cyanhydrique avec de l'eau et un excès d'acide acétique à 145° :



$$\underset{\text{Acide cyanhydrique.}}{11\,CAz} + 4\,H^2O = \underset{\text{Xanthine.}}{C^5H^4Az^4O^2} + \underset{\text{Méthylxanthine.}}{C^6H^6Az^4O^2} + 3\,AzH^3$$

La xanthine se dépose par refroidissement de ses dissolutions, en flocons blancs formés de grains microscopiques non cristallins; elle se dissout lentement dans 14000 p. d'eau à froid et dans 1159 p. à chaud. Elle est insoluble dans l'alcool et dans l'éther; soluble dans les acides et les alcalis auxquels elle s'unit; elle se dissout aussi dans l'ammoniaque concentrée et dans son carbonate, mais s'en sépare à l'ébullition.

La chaleur détruit la xanthine à partir de 156° en donnant du cyanure d'ammonium.

Les solutions aqueuses de xanthine précipitent le chlorure mercurique, l'acétate de cuivre, mais seulement à chaud. Sa solution ammoniacale donne avec l'azotate d'argent un précipité blanc $C^5H^4Az^4O^2, Ag^2O$ qui se réduit à chaud. Ce composé ou la xanthine elle-même dissous dans l'acide nitrique donnent avec l'azotate d'argent un précipité floconneux, soluble à chaud dans l'acide nitrique, cristallisable par refroidissement en petites aiguilles caractéristiques. La xanthine est entièrement précipitée par le sous-acétate de plomb ammoniacal, réaction qui la sépare de la sarcine que ce corps ne précipite pas.

Une petite quantité de soude ajoutée à la xanthine détermine bientôt la formation d'aiguilles cristallines : c'est une combinaison sodique presque insoluble mais se dissolvant dans un excès d'alcali et permettant de purifier cette base. L'hétéroxanthine et la paraxanthine jouissent de cette même propriété.

Le *chlorhydrate de xanthine* $C^5H^4Az^4O^2, HCl$ forme des aiguilles soyeuses ou des plaques hexagonales qui forment avec le chlorure de platine un chloroplatinate soluble en prismes jaunes. L'*azotate* est en

mamelons cristalloïdes jaunes (fig. 20). Le *chloraurate* est caractéristique. Une solution à chaud de xanthine dans l'ammoniaque dépose par refroidissement des cristaux de xanthine ammoniacale.

Chauffée avec un excès d'acide chlorhydrique, la xanthine donne naissance au glycocolle, à l'acide formique et à l'ammoniaque.



Fig. 20.
Cristaux d'azotate de xanthine (moitié supérieure de la figure).
Cristaux de chlorhydrate (moitié inférieure).

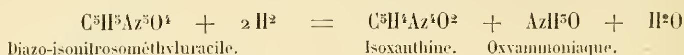
Si l'on traite la xanthine par un peu d'acide nitrique, qu'on évapore, puis qu'on humecte le résidu avec de la potasse étendue, on obtient une tache couleur orange foncée. Si l'on dissout la xanthine dans l'acide nitrique étendu de 1/2 vol. d'eau, que l'on évapore et traite goutte à goutte le résidu sec par de la lessive de potasse jusqu'à dissolution, puis qu'on sèche à chaud, il reste une masse bleu indigo qui, à l'air humide, passe au pourpre, au rouge et enfin au jaune.

Comme la sarcine, la xanthine est un excitant des muscles et du cœur. Elle produit chez la grenouille la contracture musculaire et la paralysie de la corde spinale. La dose mortelle n'atteint pas un demi-millième du poids de l'animal.

Méthylxanthines. — On connaît une méthyl-, une diméthyl- et une triméthylxanthine. La diméthylxanthine (*Cours de chimie*, t. II, p. 614 et 615) se confond avec la théobromine; la triméthylxanthine n'est autre que la caféine; en effet, l'acide chromique transformant cette substance en méthylamine et acide diméthylparabanique, il s'ensuit que la caféine répond bien à la constitution d'une triméthylxanthine. La théobromine s'obtient d'ailleurs par synthèse en partant de la xanthine; on la dissout dans la quantité de soude nécessaire pour obtenir le composé $C^5H^2Na^2Az^4O^2$ qu'on traite à chaud par de l'acétate de plomb; il se fait ainsi la xanthine plombique $C^5H^2PbAz^4O^2$, laquelle chauffée 12 heures à 100° avec l'iodure de méthyle donne la théobromine $C^5H^2(CH^3)^2Az^4O^2$ (*E. Fischer*). Cette base se transforme dans l'économie en une méthylxanthine $C^6H^6Az^4O^2$ précipitable de ses solutions alcalines par l'acide acétique, fusible à 310°, soluble dans 1 600 p. d'eau à 18° et dans 109 p. d'eau bouillante. La caféine subit une transformation analogue [1].

[1] *Bull. Soc. chim.*, (3), t. XIV; p. 1336.

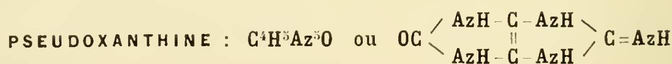
Isoxanthine et pseudoxanthine. — En réduisant à froid le *diazo-isonitrosométhyluracile* par le chlorure d'étain, R. Behrend obtint une substance répondant à la composition de la xanthine, $C^5H^4Az^4O^2$:



Elle forme des aiguilles blanches feutrées, inattaquables par l'acide azotique, qui la dissout et d'où l'eau la précipite.

L'isoxanthine présente quelques-uns des caractères d'une substance, autrefois appelée *pseudoxanthine*, qui se forme, en même temps que l'acide hydrurilique et le glycocolle, lorsqu'on oxyde l'acide urique par l'acide sulfurique concentré. Cette pseudoxanthine, qu'il ne faut pas confondre avec la suivante, est cireuse, incristallisable, insoluble dans l'eau, l'ammoniaque et l'acide chlorhydrique, soluble dans les alcalis fixes, attaquable par l'acide azotique [1].

Hydroxanthine $C^5H^6Az^4O^3$. — On a dit comment Behrend l'avait obtenue en partant du méthyluracile et comment elle se change en alloxane par oxydation. Elle est soluble dans les alcalis dont on la sépare par l'acide carbonique. Elle ne réduit pas le nitrate d'argent. Chauffée et évaporée avec de l'eau de chlore, elle se colore en pourpre et paraît donner de la murexide.



La *pseudoxanthine* a été découverte par l'auteur de ce livre en 1882. Il l'a retirée du tissu musculaire où elle existe à côté de la créatine et de la sarcine.

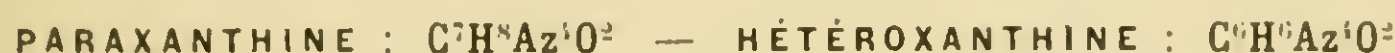
Lorsque, après avoir précipité l'extrait de viande ou le bouillon concentré dans le vide par l'alcool à 95°, on évapore la solution alcoolique et qu'on reprend de nouveau le résidu par l'alcool fort, on obtient une liqueur qui précipite par l'éther diverses leucomaïnes longtemps confondues avec la créatine. Les eaux mères de ces cristaux, bouillis avec l'acétate de cuivre, donnent un précipité qu'on lave et décompose par H^2S à chaud. On obtient en filtrant à 100° une poudre jaune clair formée de grains microscopiques hérissés de pointes cristallines. Cette substance, fort peu soluble à froid, se dissout, comme la xanthine et la sarcine, dans les liqueurs alcalines. Elle forme un chlorhydrate assez soluble qui cristallise, comme celui d'hypoxanthine, en forme de pierres à aiguiser à faces courbes et en prismes trapus associés en étoiles.

[1] *Bull.*, XI, 497, et (3e sér.) II, 32.

La solution aqueuse de ce corps donne à froid, par le chlorure de mercure, un précipité très soluble dans l'acide chlorhydrique. Elle forme avec le nitrate d'argent un pseudoxanthinate gélatineux. Elle ne précipite pas les acétates de plomb si ce n'est en présence d'ammoniaque.

Traitée par l'acide nitrique, évaporée, puis reprise par la potasse très diluée, la pseudoxanthine prend une belle couleur orangée.

Ce corps jouit de la plupart des propriétés physiques et chimiques de la xanthine. Sa formule de constitution indique cette analogie.



PARAXANTHINE : $C^7H^8Az^4O^2$ — HÉTÉROXANTHINE : $C^6H^6Az^4O^2$

Paraxanthine. — Salomon a nommé ainsi une substance isomère de la théobromine et de théophylline qu'il a retirée des urines humaines normales en les alcalinisant avec l'ammoniaque et les précipitant par $0^{gr},6$ de nitrate d'argent au litre : le précipité, bien lavé, est décomposé par H^2S ; la liqueur est évaporée jusqu'à cristallisation abondante d'acide urique. On alcalinise de nouveau avec de l'ammoniaque le liquide surnageant, et après deux ou trois jours on le reprécipite par du nitrate argentique. Le dépôt, dissous à chaud dans l'acide azotique de densité 1,1, donne des cristaux d'hypoxanthine argentique, tandis que les eaux mères contiennent la xanthine et la paraxanthine. On précipite ces deux substances par l'ammoniaque à l'état de sels d'argent, et on décompose ce précipité par H^2S. On alcalinise avec de l'ammoniaque la liqueur bouillie, on concentre et filtre à chaud. La xanthine se dépose d'abord, la paraxanthine cristallise ensuite des eaux mères. 1 200 litres d'urine humaine en ont ainsi donné $1^{gr},2$.

La paraxanthine forme des tables hexagonales groupées en rosaces contenant une molécule d'eau ou en aiguilles soyeuses. Elle est neutre, peu soluble dans l'eau froide, insoluble dans l'alcool et l'éther.

Elle forme des combinaisons cristallines avec les alcalis. Évaporée en présence d'eau de chlore et d'une trace d'acide nitrique, elle se colore en rose au contact des vapeurs ammoniacales. Elle se sublime vers 190°.

Le sous-acétate de plomb en présence d'ammoniaque, l'acétate de cuivre à chaud, le nitrate d'argent, etc., précipitent la paraxanthine. Ce dernier précipité est gélatineux, insoluble dans l'acide nitrique faible, cristallisable de l'acide chaud en aiguilles soyeuses.

Le chlorhydrate de paraxanthine cristallise difficilement et donne un chloroplatinate soluble de couleur orange.

La paraxanthine est toxique : $0^{gr},010$ ont tué une souris en 1^h20. La mort est précédée de paralysie du train postérieur avec diminution

des réflexes et opisthotonos. La dyspnée s'observe dès le début ; le cœur ne paraît pas atteint.

Hétéroxanthine; méthylxanthines, $C^6H^6Az^4O^2$. — L'hétéroxanthine se rencontre en faible quantité dans les urines de chien. Elle peut être séparée de la paraxanthine par l'eau ammoniacale qui la dissout. C'est une poudre blanche, amorphe, neutre aux papiers, peu soluble dans l'eau froide, assez soluble à chaud dans l'ammoniaque. Le nitrate d'argent la précipite en solution acide ou ammoniacale.

L'hétéroxanthine précipite par l'acétate de cuivre à froid, par l'acétate de plomb ammoniacal, mais non par l'acide picrique.

Son chlorhydrate est peu soluble. Le chlorure de platine et celui de mercure donnent avec le sel des composés doubles cristallisables [1].

La *méthylxanthine*, isomère de la précédente, a été obtenue en chauffant l'acide cyanhydrique avec de l'eau et de l'acide acétique à 140°. Elle ne précipite pas par l'acétate de cuivre à froid.

GUANINE : $C^5H^5Az^5O$

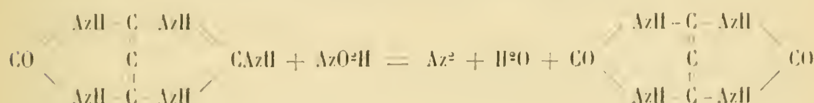
La guanine, découverte en 1844 par Unger dans le guano, se rencontre dans les glandes, le poumon, la chair musculaire, la vessie natatoire des poissons, les concrétions arthritiques du porc, les excréments de beaucoup d'oiseaux et d'arthropodes, etc. Elle a été plus tard rencontrée, mêlée à l'hypoxanthine et à l'allantoïne, dans les jeunes pousses du platane, de la vigne, etc. On sait qu'elle dérive comme les précédentes, du dédoublement des nucléines et qu'elle se rencontre partout où les cellules végétales ou animales prolifèrent. Pour l'obtenir, on fait bouillir le guano avec un lait de chaux clair tant que la liqueur qui filtre est colorée. Le résidu insoluble est épuisé à plusieurs reprises par une solution bouillante de carbonate sodique ; les lessives de soude sont additionnées d'acétate de cette base, puis d'acide chlorhydrique en excès ; l'acide urique et la guanine se précipitent. On les lave à l'eau acidulée et l'on épuise enfin le résidu avec de l'acide chlorhydrique bouillant ; la solution filtrée et concentrée fournit le chlorhydrate de guanine. On précipite cette base par l'ammoniaque, et on la redissout dans l'acide azotique bouillant qui détruit ce qui reste d'acide urique. L'azotate de guanine cristallise par refroidissement. L'ammoniaque met la guanine en liberté.

C'est une poudre blanche, amorphe, peu soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool. Elle se dissout facilement dans les acides et dans l'ammoniaque. Elle forme avec les acides concentrés des sels définis mais in-

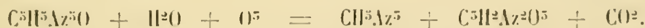
(1) Voir pour les détails, *Bull. Soc. chim.*, XLVI, 538.

stables. Le *chlorhydrate*, $C^5H^5Az^5O,HCl + H^2O$, se dépose en fines aiguilles de l'acide chlorhydrique chaud. Il perd son eau à 100°, et son acide à 200°. Il donne avec le chlorure de platine un chloroplatinate peu soluble, cristallin, jaune orangé $C^5H^5Az^5O,HCl,PtCl^4,2H^2O$, et avec le sublimé un *chloromercurate* insoluble $(C^5H^5Az^5O,HCl)^2HgCl^2 + H^2O$. — Le *sulfate* est en longues aiguilles jaunâtres; l'eau le décompose en en précipitant la base à l'état d'hydrate. — Le *picrate*, peu soluble, permet de doser la guanine; il se dissout dans un excès d'acide picrique. — Le métaphosphate est aussi très peu soluble. — Le *ferrocyanure de potassium* forme avec la guanine un précipité caractéristique d'aiguilles cristallines.

L'acide azoteux transforme la guanine en xanthine :



Oxydée par un mélange de chlorate et d'acide chlorhydrique, la guanine donne de l'acide parabanique, de l'acide carbonique et une base la guanidine, $AzH=C\begin{cases}AzH^2\\AzH^2\end{cases}$ qui répond à de l'urée où un atome O a été remplacé par le groupe bivalent (AzH)″ (*Cours de chimie*, t. II, p. 328) :



$$C^5H^5Az^5O + H^2O + O^3 = CH^5Az^3 + C^3H^2Az^2O^3 + CO^2.$$

Cette transformation correspond à celle qui, par la même voie, donne avec l'acide urique de l'urée et des acides carbonique et parabanique. Il se fait aussi une petite quantité de xanthine et d'acide oxalurique.

La guanine s'unit aux bases; ses solutions dans les alcalis et l'eau de baryte bouillante, lorsqu'on les traite par l'alcool, laissent précipiter des composés cristallins.

Avec l'azotate d'argent, une solution de guanine donne le précipité $C^5H^5Az^5O,AzO^3Ag$. On obtient de même $C^5H^5Az^5O,HgCl^2 + 5/2H^2O$.

Évaporée en présence d'acide nitrique, puis additionnée de potasse, la guanine développe, lorsqu'on évapore à sec, la couleur indigo que produit la xanthine dans les mêmes conditions.

Cette base ne paraît pas toxique. Elle traverse l'économie en s'y transformant en partie en acide urique et urée.

CARNINE : $C^7H^8Az^4O^3$

Weidel a retiré la carnine de l'extrait de viande : elle s'y rencontre à côté de la xanthine et de la sarcine. Schutzenberger l'a retrouvée dans la levure. Pour la préparer, l'extrait de viande dissous dans l'eau est

traité par l'hydrate de baryte sans excès, et le filtratum est additionné de sous-acétate de plomb. Le précipité qu'il forme est repris par l'eau bouillante qui dissout une combinaison de carnine et d'oxyde de plomb. Dans cette solution on fait passer de l'hydrogène sulfuré, on filtre, on concentre, on ajoute à la liqueur du nitrate d'argent qui précipite du chlorure d'argent et de la carnine argentique $(C^7H^7AgAz^4O^3)^2AzO^5Ag$. En faisant digérer ce précipité avec un excès d'ammoniaque on en sépare le chlorure d'argent. La carnine argentique reste insoluble. On la décompose au sein de l'eau bouillante par H^2S; la liqueur décolorée avec un peu de noir, fournit la carnine par évaporation.

C'est une base à réaction neutre, amère, très peu soluble dans l'eau froide, insoluble dans l'alcool. Elle répond à $C^7H^8Az^4O^3,H^2O$. Elle perd son eau de cristallisation à 100°. L'acétate neutre de plomb ne la précipite pas; le sous-acétate donne un précipité soluble dans l'eau bouillante. L'eau de baryte ne l'altère pas.

Le chlorhydrate, $C^7H^8Az^4O^3,HCl$, se dépose en aiguilles brillantes de l'acide chaud et concentré. *Le chloroplatinate* $(C^7H^8Az^4O^3,HCl)^2PtCl^4$ forme une poudre jaune d'or.

Traitée par l'eau de brome ou l'acide azotique, elle donne du bromure ou de l'azotate de méthyle et du bromhydrate ou de l'azotate de sarcine :



$$C^7H^8Az^4O^3 + Br^2 = C^5H^4Az^4O,HBr + CH^3Br + CO^2.$$

CAFÉINE — THÉOBROMINE

Nous avons déjà décrit ces corps (*Cours de chimie*, 2e édit., t. II, p. 614 et 615) et indiqué leur constitution (voir ce volume, p. 201).

La *caféine*, $C^8H^{10}Az^4O^2$, peut s'extraire avec avantage de la noix de kola. 100gr de cette graine à l'état sec en renferment près de 2gr,5.

L'ébullition avec l'eau de baryte la transforme en caféidine $C^7H^{12}Az^4O$



$$C^8H^{10}Az^4O^2 + H^2O = CO^2 + C^7H^{12}Az^4O.$$

L'oxydation de la caféine donne de l'acide diméthylparabanique, de la méthylamine, de l'ammoniaque et de l'acide carbonique.

La *théobromine*, $C^7H^8Az^4O^2$, son homologue inférieur, s'extrait du cacao qu'on prive d'abord de ses matières grasses, puis qu'on mélange intimement avec la chaux éteinte et qu'on épuise à l'alcool. Elle cristallise en prismes anhydres sublimables sans fondre vers 290°. Ses sels cristallisent bien, mais l'eau ou l'alcool les dissocient. A 250° l'acide chlorhydrique détruit la théobromine en donnant de la sarcosine, de la méthylamine, de l'ammoniaque, de l'acide formique et de l'acide carbonique.

La caféine et la théobromine sont des toniques du cœur.

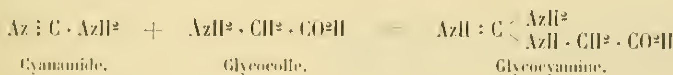
QUINZIÈME LEÇON

(B) LEUCOMAÏNES CRÉATINIQUES : CRÉATINE, CRÉATININE, SARCOSINE, XANTHOCRÉATININE, CRUSOCRÉATININE, ETC.

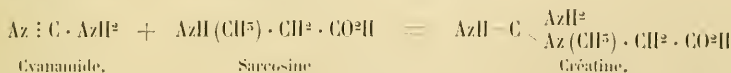
Il existe, à côté des leucomaïnes xanthiques que l'on vient de décrire, une série d'autres bases que l'on doit rattacher à la créatine, ce sont les leucomaïnes créatiniques.

(B). LEUCOMAÏNES CRÉATINIQUES

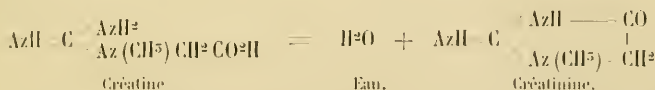
Les leucomaïnes créatiniques se relient facilement aux bases xanthiques. La constitution de la plus importante, la créatine, se déduit des considérations qui suivent : si l'on fait agir le glycocolle sur la cyanamide on obtient la glycocyamine $C^3H^7Az^3O^2$. De cette synthèse dérive la constitution de cette dernière substance :



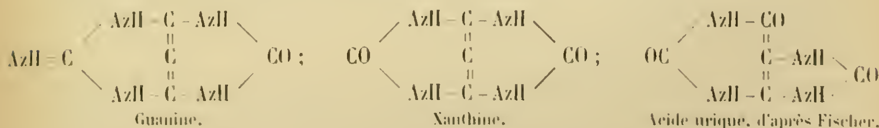
Or, la glycocyamine est un homologue inférieur de la créatine; si l'on traite, en effet, la cyanamide par le *glycocolle méthylé* ou sarcosine, on obtient la créatine (*Volhardt*) :



Si l'on déshydrate la créatine, on la transforme en son anhydride interne, qui n'est autre que la créatinine $C^4H^7Az^3O$



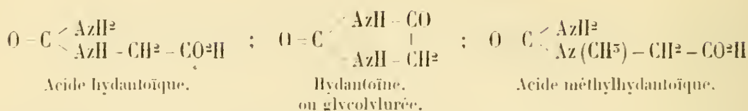
Ainsi, de même que les leucomaïnes xanthiques correspondaient à l'acide urique et aux diuréides :



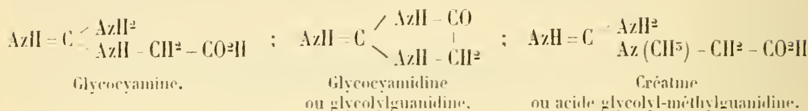
de même les leucomaïnes créatiniques correspondent aux mono-uréides

parabaniques dont elles peuvent dériver par remplacement de O par AzH.

Aux trois uréides


Acide hydantoïque. ; Hydantoïne, ou glycolylurée. ; Acide méthylhydantoïque.

correspondent point pour point les bases créatiniques :


Glycocyamine. ; Glycocyamidine ou glycolylguanidine. ; Créatine ou acide glycolyl-méthylguanidine.

Les leucomaïnes créatiniques précipitent (ou forment des aiguilles cristallisées de chlorozincates peu solubles) lorsqu'on ajoute du chlorure de zinc à leur solution concentrée ou mieux alcoolique. Elles précipitent par le nitrate d'argent, par le chlorure mercurique, surtout en présence des alcalis étendus. L'acétate de cuivre ne les précipite ni à froid ni à chaud ; ce caractère les différencie des leucomaïnes xanthiques.

Nous décrirons dans cette famille les substances suivantes :

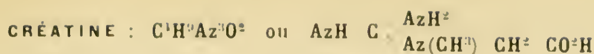
Glycocyamine. . . .	$C^3H^7Az^3O^2$	Glycocyamidine. . . .	$C^3H^5Az^3O$
Créatine	$C^4H^9Az^3O^2$	Créatinine.	$C^4H^7Az^3O$
Lysatine.	$C^6H^{13}Az^3O^2$	Lysatinine.	$C^6H^{11}Az^3O$
Arginine.	$C^6H^{14}Az^4O^2$	Crusocréatinine. . . .	$C^5H^8Az^4O$
		Xanthocréatinine . . .	$C^5H^{10}Az^4O$

et quelques autres telles que l'*amphicréatine* $C^9C^{19}Az^7O^4$ et une base en $C^{11}H^{24}AzO^5$ que l'on trouve dans l'extrait de viande à côté de la créatine.

GLYCOCYAMINE : $C^3H^7Az^3O^2$ ET GLYCOCYAMIDINE : $C^3H^5Az^3O$

On a dit plus haut comment on obtient la glycocyamine grâce à une synthèse qui détermine sa constitution $AzH = C \begin{smallmatrix} \diagup AzH^2 \\ \diagdown AzH - CH^2 - CO^2H \end{smallmatrix}$. C'est une base faible, soluble en 26 parties d'eau froide. Son chlorhydrate fond à 160° et se transforme, en perdant H^2O, en une nouvelle base, la *glycocyamidine* $C^3H^5Az^3O$, à réaction franchement alcaline, très soluble, à chlorozincate peu soluble.

Griffiths a signalé la glycocyamidine dans les urines des rubéoleux, et la *propylglycocyamidine* $C^6H^{13}Az^3O^2$ dans celle des malades atteints d'oreillons. L'une et l'autre sont très toxiques.



CRÉATINE : $C^4H^9Az^3O^2$ ou $AzH\ C \begin{smallmatrix} AzH^2 \\ Az(CH^3)\ CH^2\ CO^2H \end{smallmatrix}$

Ce corps, découvert par Chevreul, en 1835, dans le bouillon de viande, existe dans la chair de la plupart des animaux, dans le cerveau, le sang, quelquefois dans l'urine. On a vu plus haut comment Vollhardt avait obtenu cette base par synthèse.

A propos de la préparation de la sarcine, on a dit qu'on peut retirer la créatine de l'extrait de viande [1]. On peut l'extraire aussi de la viande directement : on l'épuise par l'eau chaude ; on porte le bouillon à 100° pour coaguler l'albumine, on filtre et précipite la liqueur par un excès de baryte. On sépare le phosphate de baryum et de magnésium formés, et l'on enlève au liquide l'excès de baryte par CO^2. On concentre dans des assiettes la liqueur filtrée et on l'abandonne à elle-même. Elle se remplit peu à peu de fines aiguilles de créatine.

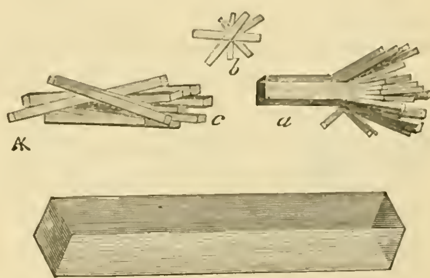


Fig. 21. — Cristaux de créatine de viande de bœuf (d'après Robin et Verdeil).

La créatine se dépose en aiguilles ou prismes clinorhombiques nacrés (fig. 21), incolores, légèrement amers, neutres aux papiers, solubles dans 74,4 parties d'eau à 18°, très solubles dans l'eau bouillante, assez dans l'alcool fort. Elle répond à la formule $C^4H^9Az^3O^2 + H^2O$; elle perd son eau à 100°. Si on la chauffe, elle fond et se détruit en donnant de l'ammoniaque.

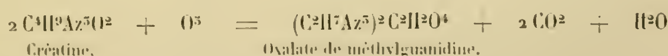
Elle se dissout dans les acides étendus et forme de vrais sels : le *chlorhydrate*, $C^4H^9Az^3O^2,HCl$, est en beaux prismes non déliquescents.

Les acides concentrés, à chaud, ou une longue ébullition de ses solutions, l'altèrent et la transforment en créatinine en la déshydratant :



$$C^4H^9Az^3O^2 = H^2O + C^4H^7Az^3O.$$

Oxydée par l'oxyde de mercure ou le bioxyde de plomb, la créatine donne la méthyluramine ou méthylguanidine $C^2H^7Az^3$:

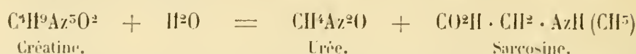


$$\underset{\text{Créatine.}}{2\,C^4H^9Az^3O^2} + O^5 = \underset{\text{Oxalate de méthylguanidine.}}{(C^2H^7Az^3)^2C^2H^2O^4} + 2\,CO^2 + H^2O$$

L'hypobromite de soude alcalin la décompose complètement à froid.

[1] D'après Kemmerick la plus grande partie serait passée dans cet extrait à l'état de créatinine.

Bouillie avec de l'eau de baryte, elle donne de l'urée et de la sarcosine, ou méthylglycocolle, avec un peu de méthylhydantoïne :



$$\underset{\text{Créatine.}}{C^4H^9Az^3O^2} + H^2O = \underset{\text{Urée.}}{CH^4Az^2O} + \underset{\text{Sarcosine.}}{CO^2H \cdot CH^2 \cdot AzH(CH^3)}$$

Le chlorure de zinc forme un chlorozincate, mais il ne précipite pas les solutions aqueuses de créatine exemptes de créatinine.

On connaît le dérivé argentique : $AzH\ C \begin{smallmatrix} \diagup AzH^2 \\ \diagdown Az(CH^3) - CH^2 - CO^2Ag \end{smallmatrix}$ et le dérivé mercurique correspondant (*Engel*). En ajoutant du sublimé à une solution saturée de créatine, puis un peu de potasse, on obtient un précipité blanc qui noircit quand on le chauffe (*Même auteur*).

La créatine ne donne pas de précipité avec le réactif de Bouchardat, ni de bleu de Prusse avec un mélange de ferricyanure de potassium et de perchlorure de fer étendus. Elle précipite en blanc par le nitrate mercurique en présence d'un peu de carbonate sodique. Le meilleur moyen de la reconnaître consiste à l'évaporer au bain-marie en présence d'acide chlorhydrique qui la change en créatinine, et à caractériser ensuite cette dernière comme on le dira tout à l'heure.

La créatine n'est pas très toxique; toutefois déposée à la surface de la zone motrice du cerveau, sa réaction détermine chez l'animal, d'après Landois, des convulsions cloniques.

CRÉATININE : $C^4H^7Az^3O$

Elle accompagne souvent la base précédente dont elle constitue l'anhydride. On la trouve dans l'urine et autres sécrétions, dans l'eau de l'amnios, les muscles et beaucoup d'organes. On l'obtient en dissolvant la créatine dans l'acide chlorhydrique en excès et desséchant au bain-marie : il reste du chlorhydrate de créatinine.

On peut aussi retirer cette base de l'urine, en particulier de celle de veau. On traite l'urine par l'eau de chaux et le chlorure calcique pour séparer les phosphates, on concentre presque à sec ; on reprend le résidu encore chaud par de l'alcool fort ; on évapore cet alcool, on ajoute une solution alcoolique de chlorure de zinc ; on abandonne au frais ; après quelques jours on recueille des aiguilles de chlorure de zinc et de créatinine très peu solubles. On dissout cette combinaison dans l'eau bouillante et on la décompose par l'hydrate de plomb. La *créatinine* cristallise.

Cette base augmente beaucoup dans les urines des typhiques, pneumoniques, tétanisants, surmenés (*Munk*; *Senator*).

La créatinine cristallise en prismes brillants, incolores (fig. 22), solubles dans 12 parties d'eau froide, et dans 120 parties d'alcool à 16°.

Sa saveur est caustique, sa réaction alcaline. Elle déplace l'ammoniaque de ses sels. En solution aqueuse, elle se transforme peu à peu à froid en créatine. Elle précipite par l'azotate mercurique. Elle ne trouble pas le réactif de Bouchardat, et ne donne pas de bleu de Prusse par un mélange de ferricyanure et de perchlorure de fer étendus.

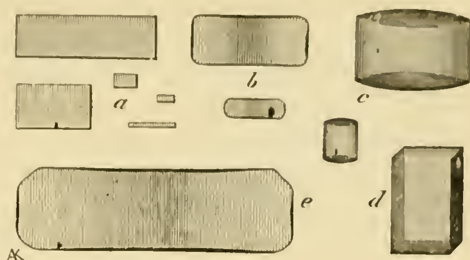


Fig. 22. — Créatinine (d'après Robin et Verdeil).

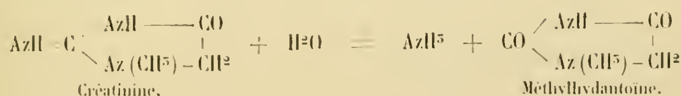
Elle forme avec les acides des sels bien définis. Le chlorhydrate (fig. 23) répond à $C^4H^7Az^3O,HCl$; — le *chloroplatinate* est en gros cristaux assez solubles. Le *chlorozincate*, $(C^4H^7Az^3O)^2ZnCl^2$, très peu soluble dans l'eau froide, est insoluble dans l'alcool. Il est caractéristique.



Fig. 23. — Chlorhydrate de créatinine.

L'*azotate mercurique* donne, avec la créatinine, surtout en présence d'un peu de carbonate de soude, un précipité dense, cristallin, assez peu soluble à froid, répondant à la formule $(C^4H^7Az^3O)^2, (AzO^3)^2Hg$.

Les réactifs oxydants transforment la créatinine en méthylguanidine. Chauffée 12 heures avec un excès de baryte, elle se change en méthylhydantoïne :



$$AzH{=}C\begin{cases}AzH - CO\\ \quad\vert\\ Az(CH^3)-CH^2\end{cases} + H^2O = AzH^3 + CO\begin{cases}AzH - CO\\ \quad\vert\\ Az(CH^3)-CH^2\end{cases}$$

Créatinine. Méthylhydantoïne.

Lorsqu'à une solution aqueuse de créatinine qu'on sature par de la soude, on ajoute du tartrate sodico-potassique et un peu de sulfate cuprique, cette substance s'unit à l'oxyde cuivreux et dépose une poudre blanche en petits grains agglutinés si peu solubles qu'il suffit dans les liqueurs d'un millième de créatinine pour la retrouver.

Si à une solution de créatinine on ajoute quelques gouttes d'un nitroprussiate très étendu, puis une solution faible de soude, il se produit une coloration rubis, qui passe ensuite au jaune (*Weyl*). Acidulée d'acide acétique et chauffée, la liqueur devient verte, puis bleue.

La créatinine paraît être assez toxique, déposée à la surface des hémisphères cérébraux elle provoque des convulsions (*Landois*).

CRUSOCRÉATININE : $C^5H^8Az^4O$

La crusocréatinine a été retirée par l'auteur de cet Ouvrage de la chair musculaire et de l'extrait de viande [1]. On traite ce dernier par l'alcool à 95° cent. en excès; la solution alcoolique est additionnée d'éther; la crusocréatinine se trouve dans la partie peu soluble dans l'alcool à 93° du magma cristallin qui se précipite dans ces conditions au bout de quelques jours; la xanthocréatinine, dont on va parler plus loin, forme la partie la plus soluble de ce magma cristallin.

La crusocréatinine est une base très faiblement alcaline aux papiers, légèrement amère, cristallisable en lamelles orthorhombiques (fig. 24); donnant un chlorhydrate non déliquescent et un chloroplatinate soluble peu altérable. Elle forme de beaux cristaux jaunes possédant toutes les propriétés générales de la créatinine.

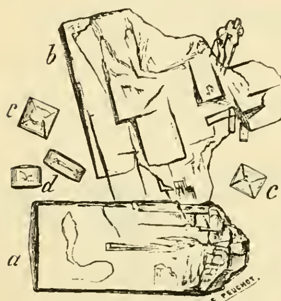
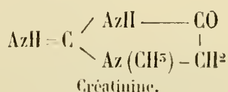


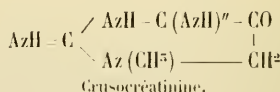
Fig. 24. — Crusocréatinine.

En liqueur un peu concentrée, le chlorure de zinc donne avec son chlorhydrate un précipité grenu qui se redissout à chaud et recristallise par refroidissement. Le bichlorure de mercure fait naître un précipité floconneux, partiellement soluble à chaud mais en se décomposant. Le phosphomolybdate de soude la précipite abondamment en jaune. Le chloromercurate de potassium, l'iodure de potassium ioduré, l'acétate de cuivre, même à chaud, ne donnent aucun précipité. Tous ces caractères sont aussi ceux de la créatinine.

Les deux schémas suivants indiquent l'analogie de constitution de la créatinine et de la crusocréatinine :



Créatinine.



Crusocréatinine.

XANTHOCRÉATININE : $C^5H^{10}Az^4O$

Elle a été aussi découverte par l'auteur. C'est, après la créatine, la plus abondante des bases de la viande. On a dit, à propos de la crusocréatinine, comment on l'extrait.

La xanthocréatinine est une substance de couleur soufre, cristallisée en paillettes minces, brillantes, micacées (fig. 25). Son goût est légèrement amer, son odeur rappelle à chaud celle de l'acétamide. Elle

[1] Voir *Bull. Soc. chim.*, XLVIII, 6.

est assez soluble dans l'eau, même à froid ; elle se dissout dans l'alcool à 99° bouillant d'où elle cristallise.

Chauffée, elle émet l'odeur de rôti et donne de l'ammoniaque et de la méthylamine.

Elle rougit légèrement le papier bleu, et bleuit le papier rouge de tournesol très sensible.

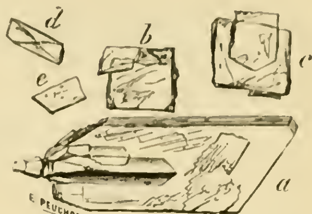


Fig. 25. — Xanthocréatinine.

Son chlorhydrate est en barbes de plumes enchevêtrées. Son chloroplatinate est très soluble.

Cette substance ressemble par ses propriétés à la créatinine. Une solution de chlorure de zinc la précipite. Ce précipité, blanc jaunâtre, soluble à chaud, donne en refroidissant des groupes en X et en étoiles. Le nitrate d'argent forme avec elle un précipité floconneux ; le chlorure mercurique un précipité blanc jaunâtre ; l'acétate de cuivre ne la précipite ni à froid ni à chaud, pas plus que le chloromercurate de potassium ou l'iodure de potassium ioduré. Tous ces caractères sont ceux des leucomaïnes créatiniques.

L'acide oxalique et l'acide nitrique ne forment pas avec cette base de sels peu solubles.

La xanthocréatinine est légèrement toxique. A dose un peu élevée, elle produit de l'abattement, de la somnolence, la défécation et les vomissements répétés.

AMPHICRÉATINE ET AUTRES BASES DE L'EXTRAIT DE VIANDE

Amphicréatine, $C^9H^{19}Az^7O^4$. — Lorsqu'au moyen de l'alcool à 93° cent. on sépare la xanthocréatinine de la crusocréatinine qui est moins soluble, et qu'on reprend le résidu insoluble par de l'eau bouillante, il cristallise bien avant la crusocréatinine un corps en prismes obliques brillants, à faces légèrement courbes, peu soluble dans l'eau. C'est l'amphicréatine. Son chlorhydrate est cristallisé et non déliquescent. Son chloroplatinate soluble est formé de tables losangiques. Son chloraurate est très soluble. Elle ne précipite ni à chaud ni à froid le bichlorure de mercure ou l'acétate de cuivre.

Bases, $C^{11}H^{25}Az^{10}O^6$ et $C^{12}H^{26}Az^{11}O^5$. — Ces deux corps, différents l'un de l'autre par CAzH, ont été, comme le précédent, retirés par l'auteur de cet Ouvrage, le premier des eaux mères de la xanthocréatinine, le second de celles de la crusocréatinine.

Ce sont des bases faibles dont les caractères sont analogues à ceux de la créatinine. Leurs sels sont bien cristallisés.

LYSATINE : $C^6H^{13}Az^3O^2$ — LYSATININE : $C^6H^{11}Az^3O$

La lysatine fut d'abord obtenue par Drecksel en soumettant la caséine à l'action de l'acide chlorhydrique chaud en présence d'un peu d'étain[1]. Elle se produit de même avec beaucoup d'albuminoïdes végétaux ou animaux. Elle est accompagnée d'une autre base, la lysatinine $C^6H^{11}Az^3O$. Ces deux bases sont des homologues de la créatine et de la créatinine. On les obtient en les précipitant de leur solution chlorhydrique par l'acide phosphotungstique et décomposant par la baryte le précipité qui se forme.

La lysatine jouit de cette remarquable propriété que, bouillie avec l'hydrate de baryte, elle se dédouble en s'unissant à l'eau et donnant une quantité considérable d'urée; la créatine en produit d'ailleurs aussi un peu dans ces mêmes conditions. Avec le nitrate de lysatine, le nitrate d'argent précipite le sel double $C^6H^{13}Az^3O^2\ AzO^3H, AzO^3Ag$.

Schulze a montré que la lysatine se forme dans les cotylédons du lupin aux dépens de la conglutine qui disparaît proportionnellement.

ARGININE : $C^6H^{14}Az^4O^2$

Cette base a été retirée des cotylédons des semences de lupin étiolées. On les épuise à l'eau bouillante; on précipite par l'acétate basique de plomb; on filtre, enlève le plomb à la liqueur par SO^4H^2 et précipite les bases par l'acide phosphotungstique. Ce précipité traité par la baryte donne les bases libres; la baryte éliminée par l'acide sulfurique, on ajoute de l'acide nitrique qui donne du nitrate d'arginine peu soluble. Dissous dans l'alcool, il précipite par le chlorure de mercure; le chlorure ainsi formé bouilli avec l'hydrate de plomb fournit la base libre.

C'est une substance soluble dans l'eau, très alcaline, attirant l'acide carbonique de l'air. Elle précipite par le réactif de Nessler. Son chlorhydrate cristallise en belles tables. Il est lévogyre. Le picrate est peu soluble. Chauffée avec les alcalis, elle donne de l'ammoniaque, de l'acide carbonique et d'autres produits mal étudiés. Le tanin, les iodomercurates et iodocadmates ne précipitent pas l'arginine. Chauffée avec l'eau de baryte, l'arginine se décompose, comme la lysatine, en donnant beaucoup d'urée.

Ce sont là des témoignages précieux que l'urée peut résulter, comme ces bases elles-mêmes, des matières protéiques de l'économie, sans qu'intervienne aucunement le mécanisme de l'oxydation.

(1) *Berichte deutsch. Chem. Gesell.*, t. XXIII, p. 3096.

SEIZIÈME LEÇON

(C) BASES NÉVRINIQUES : CHOLINE, NÉVRINE, BÉTAÏNE, MUSCARINE.
(D) LEUCOMAÏNES NON SÉRIÉES : SPERMINE, PROTAMINE, PLASMAÏNES, ETC.

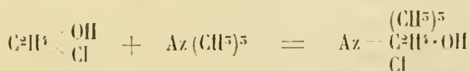
(C) BASES NÉVRINIQUES

Nous avons vu (p. 197) comment les bases oxyéthyléniques et les analogues (névrine, choline, bétaïne, muscarine) peuvent résulter directement de l'hydratation des corps protéiques. Mais l'origine principale et directe de ces bases est certainement la décomposition des protagons et lécithines répandus dans beaucoup de tissus (p. 161 et 164).

CHOLINE : $C^5H^{15}AzO^2$

Elle a été trouvée d'abord par Strecker dans la bile de porc. Depuis on l'a rencontrée en très petites proportions dans le sang, les glandes le jaune d'œuf, certains champignons (*ammanitine*), l'ipéca, le cotonnier, le fenugrec, les vesces et les pois, les mélasses de betteraves, le germe des céréales, le chanvre indien, etc. Elle est généralement accompagnée de névrine qui en diffère par H^2O en moins[1].

Wurtz a fait la synthèse de la choline de Strecker (qu'il nomma à tort *névrine*) en unissant la triméthylamine à la monochlorhydrine du glycol :



$$C^2H^4 \begin{cases} OH \\ Cl \end{cases} + Az(CH^3)^3 = Az \begin{cases} (CH^3)^3 \\ C^2H^4 \cdot OH \\ Cl. \end{cases}$$

Ce chlorhydrate traité par l'oxyde d'argent humide donne la choline $(CH^3)^3 \equiv Az(C^2H^4 \cdot OH)OH$.

Pour l'extraire de la bile, on reprend celle-ci par l'alcool et l'on précipite la solution par l'éther ; la liqueur alcoolo-éthérée est distillée ; le résidu, bouilli avec de la baryte, est filtré, l'excès de baryte enlevé par CO^2 et le filtratum additionné d'alcool concentré est acidulé de HCl qui, après 24 heures, donne un précipité de taurine ; on filtre, on ajoute de l'éther et l'on traite enfin par le chlorure de platine. Il se forme des cristaux jaunes et d'autres orangés plus solubles. L'eau dissout ces derniers que l'on décompose à chaud par H^2S : la liqueur contient le chlorhydrate de choline qu'on sépare par évaporation. On peut le sépa-

[1] La vraie névrine, celle qu'on produit en dédoublant la lécithine par les alcalis, est l'anhydride de la choline ; elle répond à $C^5H^{13}AzO$. On en parlera tout à l'heure.

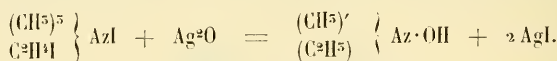
rer aussi de sa dissolution alcoolique au moyen du chlorure mercurique; on décompose le chloromercurate par l'hydrogène sulfuré.

A l'état libre, la choline forme un liquide sirupeux, très alcalin, très soluble dans l'eau; on a avancé que ses solutions étendues bouillies avec de l'eau perdraient lentement H^2O et se transformeraient en névrine; mais le fait n'est pas établi. Si les solutions de choline sont concentrées, elles se dédoublent en glycol et triméthylamine :



$$C^5H^{15}AzO^2 = C^2H^6O^2 + Az(CH^3)^3$$

Chauffée avec un excès d'acide iodhydrique et un peu de phosphore amorphe, la choline donne l'iodure de triméthyl-iodéthylène-ammonium $Az(CH^3)^3(C^2H^4I)'I$, et ce corps traité par l'oxyde d'argent humide se convertit dans l'hydrate de triméthylvinylammonium correspondant :



$$\left.\begin{matrix}(CH^3)^3\\C^2H^4I\end{matrix}\right\} AzI + Ag^2O = \left.\begin{matrix}(CH^3)'\\(C^2H^3)\end{matrix}\right\} Az\cdot OH + 2\,AgI.$$

Cette dernière base est la vraie *névrine*, celle qu'on obtient en faisant bouillir le protagon cérébral avec la baryte.

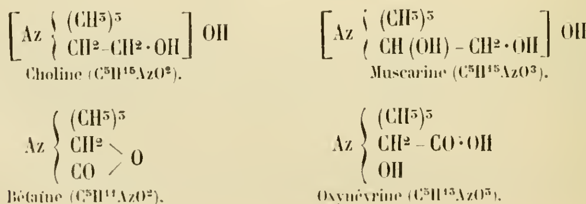
Le chlorhydrate de choline est très déliquescent, très soluble dans l'alcool. Les bactéries, l'infusion de foie, le sang, le transforment en chlorhydrate de névrine, mais non l'ébullition avec l'eau et l'acide chlorhydrique en excès. Son *chloroplatinate* $[(CH^3)^3(C^2H^4.OH)Az.Cl]^2PtCl^4$, soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, forme de beaux cristaux rouge orangé. Son *chloraurate* jaune est presque insoluble dans l'eau froide.

Le chlorhydrate de choline ne précipite pas par le tanin.

C'est une substance assez vénéneuse : une injection de $0^{gr},10$ de choline sous la peau d'un lapin produit les mêmes effets que celle de $0^{gr},005$ de chlorhydrate de névrine. Nous décrirons ces effets à propos de cette dernière base. Suivant Boehm l'action paralysante de la choline serait analogue à celle du curare mais 500 fois moins puissante. L'atropine en est le contrepoison.

Les agents oxydants, en particulier l'acide nitrique étendu, convertissent la choline en oxycholine, muscarine et bétaïne.

On a les relations suivantes entre ces bases :



$$\left[Az\left\{\begin{matrix}(CH^3)^3\\CH^2-CH^2\cdot OH\end{matrix}\right.\right]OH$$

Choline ($C^5H^{15}AzO^2$).

$$\left[Az\left\{\begin{matrix}(CH^3)^3\\CH(OH)-CH^2\cdot OH\end{matrix}\right.\right]OH$$

Muscarine ($C^5H^{15}AzO^3$).

$$Az\left\{\begin{matrix}(CH^3)^3\\CH^2\searrow\\CO\nearrow\end{matrix}\right. O$$

Bétaïne ($C^5H^{11}AzO^2$).

$$Az\left\{\begin{matrix}(CH^3)^3\\CH^2-CO\cdot OH\\OH\end{matrix}\right.$$

Oxynévrine ($C^5H^{13}AzO^3$).

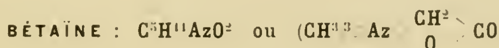
NÉVRINE : $C^5H^{13}AzO$

On a vu comment se produit cette base en partant de la choline. C'est l'hydrate de triméthylvinylammonium $(CH^3)^3Az(C^2H^3)'(OH)$.

Elle se rencontre avec la choline dans le cerveau et les nerfs, du moins fort peu après la mort. Elle résulte du dédoublement du protagon et des lécithines par fermentation ou par l'action des bases alcalines étendues. Elle a été signalée en assez grande proportion par Brieger dans les viandes abandonnées cinq à six jours à la putréfaction.

La névrine est une substance très alcaline, très soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther. Son chlorhydrate cristallise en fines aiguilles brillantes facilement liquéfiables à l'air. Son *chloroplatinate* est en beaux octaèdres; son chloraurate forme des prismes aplatis; l'un et l'autre, peu solubles, se précipitent immédiatement à froid dans les solutions assez étendues. La difficile solubilité de son chloroplatinate le fait distinguer de celui de choline. Les réactifs généraux des alcaloïdes agissent sur la névrine comme sur cette dernière base; mais le tanin, qui ne précipite pas la choline, donne avec la névrine un précipité blanc sale volumineux.

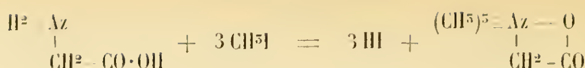
Le chlorhydrate de névrine est très toxique. Les chats sont les plus sensibles à son action. Quatre milligrammes injectés à un lapin provoquent la sécrétion des larmes et du mucus nasal, une salivation visqueuse caractéristique et des sueurs alcalines accompagnées de dyspnée, d'une respiration irrégulière et d'une extrême accélération du pouls suivi de dépression sanguine; la tête se renverse en arrière; le cœur, bientôt paralysé, s'arrête en diastole. Les évacuations intestinales multipliées, les convulsions, la contraction pupillaire précèdent la mort. Dans l'intoxication à dose modérée, la marche devient chancelante; les animaux, comme atterés, tombent dans le collapsus. L'atropine est l'antidote de ce poison.



BÉTAÏNE : $C^5H^{11}AzO^2$ ou $(CH^3)^3 Az \begin{matrix} CH^2 \\ O \end{matrix} > CO$

Cette base, que Scheibler a découverte dans la betterave en 1866, a été retirée aussi des urines normales par Liebreich. Elle existe en quantité dans la moule comestible, les graines de cotonnier, du viscia sativa, le germe des céréales, etc. Nous venons de dire comment elle dérive de la choline. C'est l'anhydride interne de l'oxynévrine ou acide hydroxytriméthylacétique $CO^2H - CH^2 - [Az)CH^3)^3(OH)]$.

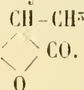
On en a fait la synthèse par action de CH^3I sur le glycocolle :



ou par celle de la triméthylamine sur l'acide chloracétique.

La bétaïne se dépose de l'alcool en cristaux brillants, volumineux, répondant à $C^5H^{11}AzO^2 + H^2O$, se déshydratant à 200°, tombant en déliquescence à l'air. Sa saveur est fraîche et sucrée. Elle n'agit pas sur la lumière polarisée.

Son *chlorhydrate* forme des cristaux tabulaires, inaltérables à l'air, insolubles dans l'alcool. Son *chloroplatinate* soluble s'effleurit à l'air; son *chloraurate* est soluble dans l'eau chaude. Son chloromercurate est très soluble. La bétaïne donne avec le chlorure de zinc des cristaux microscopiques, $C^5H^{11}AzO^2,ZnCl^2$. Elle paraît sans action sur l'économie.

On a donné le nom générique de *bétaïnes* aux bases constituées comme la bétaïne de la betterave. Tels sont l'anhydride triéthylglycocolique, et l'anhydride triméthylalanique 

On sait que la bétaïne se trouve dans beaucoup de végétaux sous forme de leuthine.

MUSCARINE : $C^5H^{15}AzO^3$

Cet alcaloïde très vénéneux, retiré d'abord de la fausse oronge (*Agaricus muscarius*), fut retrouvé par Brieger dans les produits de la putréfaction peu avancée des viandes de poisson. Schmiedeberg et Harnack en ont fait la synthèse en oxydant la choline $C^5H^{15}AzO^2$ par l'acide nitrique étendu :



$$C^5H^{15}AzO^2 + O = C^5H^{15}AzO^3.$$

La muscarine répondrait à la constitution $(CH^3)^3Az \begin{matrix} \diagup CH(OH) = CH^2(OH) \\ \diagdown OH \end{matrix}$

ou plutôt $(CH^3)^3Az \begin{matrix} \diagup CH^2 - CH(OH)^2 \\ \diagdown OH \end{matrix}$

Pour la retirer de la fausse oronge, on en fait un extrait alcoolique. L'alcool évaporé, la partie de cet extrait soluble dans l'eau est précipitée par le sous-acétate de plomb ammoniacal. A la liqueur filtrée et fortement concentrée on ajoute un excès d'hydrate de plomb et l'on chasse l'ammoniaque par dessiccation. Le résidu est repris par l'alcool fort et la solution filtrée, évaporée, traitée par l'eau et acidulée d'acide sulfurique est épuisée par l'éther. L'éther chassé, on enlève SO^4H^2 par la baryte, tout en laissant la liqueur acidule : on filtre et précipite la muscarine par l'iodure double de potassium et de mercure. On lave le magma avec un peu d'eau acidulée d'acide sulfurique. On met le précipité en suspension dans l'eau et l'on ajoute un volume d'hydrate de baryte égal à celui du

précipité. On fait passer un courant de H^2S qui sépare le mercure, on filtre et traite par le sulfate d'argent. Après nouvelle filtration la liqueur ne contient plus que la muscarine mêlée d'un peu de sulfate d'argent qu'on précipite par quelques gouttes d'eau de baryte.

Brieger extrait la muscarine des produits putréfactifs : après précipitation par le sublimé de la partie soluble dans l'alcool, il filtre et fait cristalliser, en les fractionnant, les chloroplatinates restés dans la partie que le sublimé ne précipite pas (*éthylène-diamine*, *muscarine*, *gadinine*).

La muscarine forme des cristaux très déliquescents. Elle répond à la formule $C^5H^{14}AzO^2 \cdot OH$. Elle se conduit comme un hydrate d'ammonium. Elle est très alcaline et s'unit à l'acide carbonique. Tous ses sels, sauf le carbonate, sont neutres au papier de tournesol. Elle est très soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther et le chloroforme. Son *chlorhydrate* déliquescent forme un chloroplatinate $(C^5H^{14}AzO^2Cl)^2.PtCl^4 + 2H^2O$ en octaèdres bien définis, peu solubles. Le *chloraurate* cristallise en aiguilles difficilement solubles[1].

La muscarine est un poison énergique. Elle détermine à très faible dose la paralysie et l'arrêt du cœur en diastole. Elle provoque la salivation, un larmoiement abondant, la diarrhée profuse, des pertes séminales et urinaires, la contraction pupillaire, etc. L'animal meurt après de courtes convulsions. L'atropine est son antidote.

PROTAMINE

Cette leucomaïne fut découverte dans la laitance mûre de saumon par Miescher[2]. Elle n'existe ni dans celle de la carpe ni dans le sperme de taureau. Sa composition et ses propriétés sont encore mal connues. La protamine paraît être combinée dans la laitance sous forme de nucléine comme le sont la sarcine, la guanine et l'adénine.

Pour l'obtenir, la laitance de saumon recueillie en décembre est épuisée d'abord à l'alcool bouillant pour enlever la lécithine et la cholestérine, puis mise en digestion 6 heures avec de l'eau contenant 1 pour 100 d'acide chlorhydrique. On répète *une fois seulement* ce traitement : en insistant on enlèverait la sarcine, la guanine, etc. Les liqueurs acides, neutralisées en partie et concentrées à basse température, sont versées dans une solution de chlorure de platine qui précipite un chloroplatinate sous forme de grains cristallins. En décomposant ce sel à chaud par H^2S, on obtient le chlorhydrate de la base qu'on met en liberté par de l'hydrate calcique tant que celui-ci se dissout. En reprenant par l'alcool, la protamine reste insoluble.

(1) Voir sur les dérivés de cette base *Bull. soc. chim.* (3), t. X, p. 405 et *Ibid.* p. 1187.
(2) MIESCHER, *Jahresb. d. Thierchem*, 1874, 341. — PICARD, *Ibid.*, p. 555.

C'est une substance gommeuse, très alcaline, soluble dans l'eau, mais non dans l'alcool ou dans l'éther. Elle répond, d'après Miescher, à la formule $C^9H^{21}Az^5O^3$ et, d'après Picard, à $C^{16}H^{33}Az^9O^4(OH)^2$.

Elle donne avec l'oxyde d'argent une combinaison insoluble. Son chlorhydrate très soluble cristallise difficilement. Les sels de protamine produisent dans les solutions ammoniacales des nucléines un précipité lourd, pulvérulent, formé de sphéroïdes qui se gonflent dans les solutions de sel marin. Des combinaisons analogues paraissent se rencontrer dans tous les organes riches en nucléines.

La protamine semble devoir être rapprochée des bases xanthiques (1).

SPERMINE

Schreiner (2) a retiré le premier la spermine du sperme des mammifères où elle existe en partie à l'état de phosphate cristallisé (*cristaux de Charcot-Leyden*). On l'a trouvée aussi dans le produit de sécrétion du microbe de la phtisie. On peut l'extraire du sperme par les acides faibles après l'avoir épuisé à l'alcool. En traitant les solutions, de phosphate naturel de spermine acidulées d'acide sulfurique, par l'eau de baryte et en évaporant à basse température on obtient la base libre. On la précipite de nouveau en solution concentrée en saturant avec l'acide phosphorique ordinaire. Il ne tarde pas à se faire un dépôt cristallin caractéristique (fig. 26). On le lave à l'eau et on le décompose par la quantité de baryte juste suffisante (*Pœhl*).



Fig. 26. — Phosphate de spermine, d'après Pœhl. (Cristaux de Charcot-Leyden.)

Ainsi séparée la spermine répond à la formule $C^5H^{14}Az^2$ (3). Ce n'est pas de la pipérazine $C^4H^{10}Az^2$ comme l'avaient avancé Fraenkel, puis Ladenburg et Abel.

C'est une base très soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans

(1) Voir *Bull. Soc. chim.*, (3), t. XII, p. 591.
(2) *Liebig's, Ann. d. Chem.*, CXCIV, 68.
(3) C'est la formule même de la pentaméthylène-diamine ou cadavérine.

l'éther. Elle possède une franche odeur de sperme. Elle précipite par le tanin, le chlorure de zinc, les sels de métaux précieux, les acides phosphotungstiques et phosphomolybdique en liqueur acide.

Le *chlorhydrate* $C^5H^{14}Az^2, 2HCl$ est insoluble dans l'alcool absolu. Son picrate cristallise en petites tables.

L'étude physiologique de la spermine faite par Pœhl, Tarchanoff, Weljaminoff, Joffroy, etc. [1] paraît avoir établi qu'injectée à petites doses sous la peau la spermine exerce une action tonifiante sur les nerfs. D'après Pœhl, elle excite les oxydations organiques, augmente les proportions d'azote oxydé, et diminue les leucomaïnes urinaires. Tarchanoff a confirmé ces conclusions. Les effets les plus remarquables de cette base ont été observés dans les affections nerveuses compliquées d'anémie, dans l'hémiplégie, le *tabes dorsalis*. Injectée sous la peau à la dose de $0^{gr},05$ à $0^{gr},15$, son action tonifiante se ferait sentir pendant 10 à 15 jours.

PLASMAÏNE : $C^9H^{15}Az^5$

Cette base a été découverte par R. Würtz à côté d'autres substances analogues, mais moins importantes, dans le sang des animaux [2]. Pour l'extraire, le sang au sortir de la jugulaire est défibriné et jeté dans deux fois son volume d'eau bouillante acidulée de 4 pour 1000 d'acide oxalique. A l'ébullition, il se fait un magma noirâtre et un liquide rouge : on exprime, on filtre la liqueur et on concentre dans le vide à 60°. Le résidu est pulvérisé et repris par de l'alcool absolu qu'on laisse plusieurs jours à son contact. L'alcool est distillé ; son extrait est encore repris par de l'alcool absolu froid. Il s'empare des oxalates acides des bases. On distille la liqueur, on sature le résidu avec de la chaux éteinte et on reprend par l'eau. A cette solution qu'on mélange de son volume d'alcool on enlève par un peu d'acide oxalique une trace de chaux dissoute. On concentre, puis on ajoute du carbonate de potasse tant qu'il y a précipité. Le mélange agité avec l'alcool amylique lui cède une matière rouge orangée très alcaline. L'épuisement de cet alcool avec de l'eau chlorhydrique enlève les bases. L'évaporation de cette solution acide abandonne un chlorhydrate cristallisé en rosaces et en houpes. Le *chloroplatinate* correspondant, médiocrement soluble, est octaédrique. Il répond à $C^9H^{15}Az^5, 2HCl, PtCl^4 + H^2O$. Le *chloraurate* est facilement réduit. Le *chloromercurate* est insoluble. L'auteur propose sous toutes

(1) Voir *Jour. Soc. phys. chim. russe*, 1893, n° 2, et *Bull. Soc. chim.*, (3), t. XII, p. 943.

(2) Thèses de Paris, 1889. *Leucomaïnes du sang normal*. Travaux de mon laboratoire.

réserves la formule de constitution

$$AzH = C \begin{cases} AzH^2 \\ AzH - CH \begin{cases} CH^2 - CH^3 \\ AzH - CH^2 - AzH^2 \end{cases} \end{cases}$$

formule où le groupe $=CH-CH^2-CH^3$ peut en s'oxydant se détacher pour donner de l'acide lactique, et où l'on voit apparaître le squelette de la guanidine.

L'action des sels de cette base est peu marquée. Chez la grenouille et le cobaye, le chlorhydrate ralentit un peu le rythme respiratoire; une faible quantité placée sur le cœur de la grenouille diminue puis arrête ses battements en systole. La respiration devient irrégulière puis s'éteint. L'animal ne répond plus aux excitations. Toutefois cette base est peu active : les cobayes ne paraissent rien éprouver de l'injection sous-cutanée de 3 centigrammes de chlorhydrate de plasmaïne.

Lorsque dans la préparation de la plasmaïne, on reprend le premier résidu alcoolique par de l'alcool fort, si l'on précipite cette solution par de l'éther en excès, il reste dans la solution éthéroalcoolique une autre base qu'on extrait comme les précédentes. Elle forme un *chlorhydrate* en prismes courts disposés en croix; un *chloroplatinate* en aiguilles déliquescentes solubles dans l'alcool. Un milligramme de cette base injecté à une grenouille, fait tomber de 40 à 20 le nombre de battements du cœur. $0^{gr},002$ suffisent à tuer une grenouille de 25 grammes : le cœur s'arrête en 23 minutes. Cette seconde base n'a pas été analysée.

La proportion de ces leucomaïnes dans le sang normal de bœuf ne dépasse pas 3 grammes par 100 litres.

On remarquera le rapport des formules de la plasmaïne et de l'adénine dont elle diffère par H^{10} et qui n'a comme elle qu'une faible action sur l'économie.

AUTRES LEUCOMAÏNES

Les autres leucomaïnes de l'économie sont, à l'exception de la thyréoantitoxine que nous étudierons à propos de la glande thyroïde, mal connues, peu importantes, ou ne se rencontrent pas dans l'organisme des grands animaux. Nous n'en ferons donc ici qu'une énumération rapide.

Leucomaïne des venins. — On ne trouve dans les venins de serpents que des traces d'alcaloïdes. L'activité de ces sécrétions est surtout due aux albumotoxines (voir p. 146). Dans le venin de crapaud S. Cloëz, il y a longtemps[1], découvrit une matière très active nettement alcaloïdique. On y trouve aussi, d'après Calmels, un peu d'acide isocyanacétique.

[1] *C. rend. Acad. Soc.*, t. XXXII, p. 592 et XXXIV, 75.

Le venin des tritons([1]) paraît contenir une sorte de lécithine vénéneuse stupéfiante et paralysant le cœur. Sous l'influence des alcalis elle se décompose en donnant de l'alanine, de l'acide formique et de l'acide isocyanopropionique $CH^2 \begin{array}{l} CH^2 - Az = C \\ CO^2H \end{array}$.

Du venin de la salamandre terrestre, Zalewski ([2]) retira la *samandarine* $C^{34}H^{60}Az^2O^5$. Ses sels sont cristallisables. Cette base s'altère en présence de l'eau et se résinifie à l'air. Elle est fixe, soluble dans l'eau et l'alcool. Sa réaction est fortement alcaline. Son chloroplatinate paraît soluble et altérable.

Les symptômes d'empoisonnement qu'elle produit se révèlent au bout de 20 à 25 minutes, ils se succèdent dans l'ordre suivant : anxiété, tremblements, convulsions, opisthotonos, mort.

Le venin d'abeille est dû à la sécrétion de deux glandes, l'une donne un produit acide, l'autre un produit alcalin. Ce venin n'a pas été suffisamment étudié. J'en dirai de même de celui de scorpion.

Quant aux autres venins on a dit qu'ils doivent leur activité à des substances protéiques toxiques placées à la limite des corps alcaloïdiques.

Dans les venins, comme dans les toxines ou sécrétions microbiennes, les alcaloïdes qu'on rencontre sont toujours accompagnés de toxalbumines ou autres composés complexes dont l'action nocive s'ajoute à celle des alcaloïdes et devient souvent prépondérante.

Urines. — Depuis les premières recherches de l'auteur sur les ptomaïnes, on a trouvé divers alcaloïdes toxiques dans les urines normales ou pathologiques. Les bases extraites en très faible proportion des urines par G. Pouchet sont des corps déliquescents, peu solubles dans l'alcool. Leurs chlorhydrates et chloroplatinates sont cristallisés. L'une de ces bases répond à la composition $C^7H^{12}Az^4O^2$, l'autre à $C^7H^{13}Az^4O^2$. J'ai moi-même signalé dans les urines des bases hydropyridiques en très minime quantité. On sait enfin qu'on y rencontre normalement la xanthine, la bétaïne, la sarcine, la guanine, la carnine, la créatine, etc. ([3]).

Ces bases augmentent à l'état pathologique, mais surtout dans les maladies infectieuses. A propos des urines on verra qu'elles ne constituent pas les matières toxiques les plus importantes de cette excrétion.

([1]) Vulpian, *Bull. Soc. biolog.*, 1854, p. 133 et Physalix et Bertrand, *Arch. de physiol.*, 1895, p. 512.

([2]) *Bull. Soc. chim.*, (2), t. 6, p. 344.

([3]) Je ne mentionnerai que pour mémoire les alcaloïdes de Tudichum, qui me laissent les plus grands doutes. *Compt. rend.*, t. CVI, p. 1803.

DIX-SEPTIÈME LEÇON

PTOMAÏNES

La plupart des microbes anaérobies produisent des excrétions vénéneuses comprenant : des matières neutres, indéterminées, le plus souvent azotées et indialysables, quelquefois diastasiques; des substances de nature protéique qui peuvent être extrêmement toxiques et dont nous avons déjà parlé page 146 et suivantes; des alcaloïdes vénéneux. J'ai découvert ces derniers et indiqué leur origine dès 1873; Selmi qui les observait presque contemporainement leur donna le nom de *ptomaïnes* (de πτῶμα, corps mort).

Avant nos recherches sur cet important sujet, quelques auteurs avaient signalé çà et là, dans les produits putrides, des matières chimiquement vénéneuses (*Panum*), quelquefois même de véritables bases (*Bergmann* et *Schmiedeberg*, *Rörsch* et *Fassbender*, *Zuelzer* et *Sonnenschein*), mais ces observations douteuses, contredites, sans relations apparentes entre elles, étaient restées entièrement stériles. Les quelques alcaloïdes qu'on avait observés par hasard avaient paru ne se former que dans des circonstances tout à fait exceptionnelles. On n'en parlait plus ou l'on n'y attachait plus aucune importance.

Jusqu'en 1873, personne ne soupçonna l'existence de toute une classe de corps alcaloïdiques vénéneux, régulièrement issus des bactéries, à plus forte raison ignorait-on l'origine exclusivement albuminoïde de ces bases et la généralisation du processus anaérobie qui leur donne naissance au sein même des humeurs et des tissus des grands animaux qu'on croyait vivre en plein bain d'oxygène et que Liebig avait d'ailleurs déclaré incapables de fabriquer des corps basiques. Avant 1873, toute substance alcaloïdique rencontrée dans les tissus ou organes de l'homme sain ou malade, était réputée y avoir été introduite criminellement durant la vie!

A cette époque, j'observai que *la production d'alcaloïdes et d'autres substances vénéneuses est un phénomène qui accompagne nécessairement toute fermentation anaérobie de matières albuminoïdes.* Selmi qui avait entrevu ces corps en même temps que moi, mais sans s'expliquer leur origine qu'il attribua d'abord aux aliments végétaux et à leur destruction dans l'intestin, poursuivit activement ces recherches à partir de 1876. Il étudia *qualitativement* et sépara un certain nombre de ces bases. En 1881, j'obtins définitivement quelques-uns de ces corps à l'état de pureté et en quantités notables et le premier je déter-

minai leur composition et les classai dans des familles chimiques naturelles [1]. Plus tard d'autres auteurs, G. Pouchet et surtout L. Brieger, en 1885, poursuivant ces recherches, firent connaître par des travaux précis, de nouveaux alcaloïdes produits dans des conditions de culture déterminées, ou bien au cours des maladies infectieuses.

C'est l'ensemble de ces recherches que je vais rapidement exposer. Elles ont pris une grande importance depuis que l'auteur de cet Ouvrage a établi que ces alcaloïdes, en partie cause des effets toxiques des êtres anaérobies, peuvent se produire dans nos tissus à l'abri de tout microbe, souvent en quantités sensibles dans certaines conditions pathologiques ou artificielles, et devenir dès lors la cause des troubles fonctionnels qui créent la maladie.

Extraction des ptomaïnes. — Classification. — On a donné différents procédés pour extraire les alcaloïdes de produits putrides ou des tissus en voie d'altération. Voici la méthode générale que je recommande : les matières fermentées, les tissus, etc., sont broyés et épuisés à l'eau bouillante; le bouillon est filtré et la liqueur, privée d'ammoniaque libre par légère ébullition, est précipitée par le sous-acétate de plomb sans excès. On filtre et ajoute au filtratum juste assez d'acide oxalique pour acidifier légèrement la liqueur et précipiter en grande partie le plomb. On jette encore sur le filtre et évapore pour chasser les acides gras, en ajoutant de temps à autre un peu d'acide oxalique si l'odeur d'acide acétique ou butyrique continue à se manifester dans le distillatum. On traite alors la liqueur résiduelle par un lait de chaux très clair de façon à enlever la majeure partie, mais non la totalité de l'acide oxalique libre; enfin on concentre dans le vide, à l'état de sirop épais. En reprenant par de l'alcool à 98° centésimaux, on dissout les oxalates des bases; cette solution alcoolique est évaporée, et l'extrait sirupeux, délayé dans un peu d'eau, est broyé avec son poids d'un mélange de 2 parties de craie et d'une partie de chaux éteinte en poudre. On chauffe à 35 ou 40° tant qu'il se dégage l'odeur d'ammoniaque et en recueillant s'il le faut les alcaloïdes volatils, puis on épuise par l'alcool à 83° centésimaux bouillant qui dissout les alcaloïdes. On précipite de cet extrait un peu de chaux par l'acide oxalique, on sature l'alcool par l'acide chlorhydrique, et l'on évapore dans le vide sur de la chaux éteinte. On obtient ainsi les chlorhydrates des bases cherchées.

Pour les séparer [2], on dissout ces chlorhydrates dans l'alcool et l'on

[1] Voir *Compt. rend.*, XCIV, 1119, 1557 et 1598; XCVII, 265 (Gautier et Etard). — *Bull. Acad. de méd.*, (2), XV, 75 et 115. — *Bull. Soc. chim.*, XLVIII, 6. En 1878 Nencki avait signalé une collidine dans les produits de *la fermentation pancréatique* de la gélatine.

[2] Voir pour cette séparation les *toxines microbiennes*, par A. Gautier. Paris 1896. p. 64. et *Compt. rend. acad. des sciences*. t. CXIV, p. 1156.

précipite par le chlorure mercurique les bases précipitables par ce réactif. Au bout de 24 heures, la liqueur filtrée est privée de mercure par H^2S [1]. Elle contient les chlorhydrates des autres ptomaïnes qu'on dissout dans l'alcool absolu qui laisse quelques chlorures alcalins; on évapore l'alcool et sépare ensuite les bases soit par distillation en présence de magnésie (alcaloïdes volatils et fixes), soit à l'état de chloroplatinates solubles et insolubles, soit par les réactifs habituels des alcaloïdes.

Le résidu calcaire ci-dessus, d'où l'alcool à 83° centésimaux a extrait les bases libres, peut quelquefois contenir de faibles proportions de bases fixes peu solubles dans ce dissolvant (*protamine*, par exemple). On acidule *légèrement* ce résidu d'acide oxalique et on le reprend par l'eau bouillante. En neutralisant par quelques gouttes d'eau de chaux, filtrant et évaporant, on obtient les bases peu solubles dans l'alcool.

Quand on veut séparer à la fois les ptomaïnes et les albumotoxines [2], il convient de précipiter d'abord ces dernières par un excès de sulfate d'ammoniaque en poudre, ajouté au liquide froid (les toxines s'altèrent à chaud et sous l'influence des moindres quantités d'alcalis, d'acides, de sels métalliques lourds). Le précipité contient les toxines albumineuses qu'on peut purifier par dialyse et séparer par les sels neutres (sulfate de magnésie, sel marin, etc.). La liqueur filtrée, privée d'albumotoxines (mais non de peptones), est évaporée dans le vide et reprise par l'alcool à 75° centésimaux bouillant qui laisse la majeure partie du sulfate d'ammoniaque et dissout les sulfates des ptomaïnes. On évapore cet alcool, on dissout le résidu par l'eau, on l'alcalinise par de l'ammoniaque et l'on ajoute du sous-acétate de plomb qui précipite les peptones. On enlève le plomb par H^2S ou par l'acide oxalique et l'on continue comme ci-dessus.

Obtenues par les méthodes que nous venons de décrire ou par d'autres (Stass, Dragendorff, A. Gautier et Etard, Pouchet, Brieger), les ptomaïnes aujourd'hui connues sont fort nombreuses. Pour leur étude on peut les diviser en ptomaïnes à radicaux gras ou à chaînes ouvertes, et en ptomaïnes à radicaux aromatiques ou à chaînes fermées. Elles sont tantôt oxygénées, tantôt exemptes d'oxygène. Nous diviserons donc ces bases en 1° *Ptomaïnes acycliques exemptes d'oxygène;* 2° *ptomaïnes acycliques oxygénées;* 3° *ptomaïnes cycliques ou aromatiques;* 4° *ptomaïnes non classées*. Nous nous bornerons ici à dire ce qui est indispensable des plus importantes.

(1) Ce précipité mercurique peut contenir diverses familles d'alcaloïdes qu'on sépare après avoir enlevé le mercure au moyen de H^2S, en précipitant successivement la liqueur un peu concentrée par : 1° l'acétate de cuivre à froid (il doit agir 24 heures); 2° l'acétate de cuivre à chaud (*bases xanthiques*); 3° séparant enfin les bases non précipitables par ce réactif.

(2) Voir à ce sujet les *toxines*, citées plus haut, p. 70.

PTOMAÏNES ACYCLIQUES NON OXYGÉNÉES

Monamines grasses. — La *monométhylamine* et la *diméthylamine* se rencontrent dans la saumure de poissons, les bouillons de levures, l'huile et l'eau de foie de morue, la chair de poisson ou les champignons ayant subi un commencement d'altération, etc. La *triméthylamine* $(CH^3)^3Az$ a été signalée dans l'urine, le sang, les saumures, l'huile de foie de morue, la matière nerveuse en décomposition, le levain, le fromage altérés. Elle provient surtout de la destruction des lécithines.

Les *éthylamines* ont été trouvées dans la levure ou la farine avariées, dans les saucisses et viandes vénéneuses, dans les produits de putréfaction des peptones. La *propylamine* existe dans les eaux de foie de morue, les matières fécales, la gélatine ensemencée d'une trace de ces matières, ainsi que dans les glandes sudoripares dont elle excite les sécrétions. La *butylamine* a été signalée dans les huiles et les eaux de foie de morue. Même à dose assez faible, elle jette les animaux dans une sorte de somnolence, elle les stupéfie et peut amener des convulsions. Elle excite la sécrétion rénale.

J'ai retiré des eaux et huiles de foie de morue une *isoamylamine* qu'on a signalée aussi dans la levure altérée. Elle paraît répondre à la structure $(CH^3)^2 : CH - CH^2 - CH^2 - AzH^2$. Elle bout vers 97°. Elle est très caustique et forme un beau bitartrate. C'est une base très toxique : $0^{gr},004$ injectés à un verdier le tuent en trois minutes. Chez le cobaye, à la dose de 2 à 3 centigrammes par kilo, elle excite les réflexes et la sécrétion urinaire, produit des tremblements, des convulsions mortelles quelquefois. La respiration est lente et le cœur affaibli. L'*hexylamine*, beaucoup moins toxique, accompagne souvent cette base.

Diamines grasses. — *Éthylidène-diamine* $C^2H^8Az^2$. — Elle a été signalée par Brieger dans les extraits de chair putréfiée. Son chlorhydrate est en longues aiguilles brillantes. De faibles quantités injectées sous la peau du lapin n'occasionnent que de la salivation, et de l'accélération respiratoire. Avec de plus fortes doses, les pupilles se dilatent, les globes oculaires deviennent saillants, une dyspnée violente s'établit et continue jusqu'à la mort.

Triméthylène-diamine $C^3H^{10}Az^2$, etc. — La triméthylène-diamine a été découverte dans les cultures du vibrion cholérique. Elle est très vénéneuse et produit des tremblements et des convulsions. La *tétraméthylène-diamine* ou *putrescine* $C^4H^{12}Az$ est abondante, d'après Brieger, dans la chair ou la gélatine étendue d'eau et putréfiées à l'air. On la trouve dans les cadavres, du 11[e] au 16[e] jour. On peut la séparer grâce

à sa faible solubilité dans l'eau froide et à son chloroplatinate assez soluble à chaud; le chloroplatinate de cadavérine qui l'accompagne ne cristallise qu'après. La putrescine forme un liquide clair, d'odeur spermatique, très alcalin, bouillant à 175° (*Brieger*), à 158° (*Udransky* et *Baumann*). Elle fond à 28°, forme des sels bien cristallisés; elle s'unit directement à CO^2. *Elle n'est pas vénéneuse.*

Cadavérine $C^5H^{14}Az^2$ ou $AzH^2 \cdot CH^2 \cdot CH^2 \cdot CH^2 \cdot CH^2 \cdot CH^2 \cdot AzH^2$. — Elle est identique avec la *pentaméthylène-diamine* existe dans les cadavres du 5e au 15e jour (*Brieger*). On l'extrait de la plupart des matières animales putréfiées. Comme la précédente, on l'a signalée dans les urines cystinuriques; elle est souvent accompagnée de putrescine, neuridine, et névrine, celle-ci disparaissant à mesure que la première se forme. La cadavérine libre est un liquide fumant à l'air, dont elle attire l'acide carbonique; bouillant de 175 à 178° (vers 118° *Brieger*). Elle donne un chloroplatinate peu soluble, formé de prismes jaunes rougeâtres. Son chloromercurate, comme celui de putrescine, est insoluble dans l'alcool fort. Ses combinaisons cristallines ont la propriété de changer très brusquement de forme ([1]). Elle n'est vénéneuse qu'à haute dose. On remarquera que cette base a même formule que la *spermine*. Il en est de même de la *neuridine* $C^5H^{14}Az^2$ des chairs, fromages, gélatine, etc., soumises à l'action des vibrioniens. Le chlorhydrate de neuridine dégage par l'oxyde d'argent une odeur repoussante de sperme. Pendant son évaporation elle semble se polymériser et gélatinise. La potasse la transforme en un mélange de di- et de triméthylamine. Son chloroplatinate forme des aiguilles très solubles. Elle est inoffensive.

Saprine $C^5H^{14}Az^2$. — C'est un autre isomère de ces bases. Elle accompagne la cadavérine. Son chloraurate est stable. Elle n'est pas vénéneuse.

Guanidines. — La *méthylguanidine* $C^2H^7Az^3$ ou $AzH : C \langle {AzH^2 \atop AzH \cdot CH^3}$ qui se produit quand on oxyde la créatine et la créatinine, a été signalée dans la chair et le bouillon fermentés; dans les cultures de choléra et dans celles du microbe de Finckler-Prior. C'est une base cristalline, déliquescente, très alcaline. Son *chloroplatinate* est assez soluble. Elle est très toxique. 0gr,020 tuent un cobaye avec dyspnée, tremblements, convulsions, perte des urines, défécation, dilatation des pupilles. L'animal est pris d'étouffements et meurt le cœur en diastole.

PTOMAÏNES ACYCLIQUES OXYGÉNÉES

Nevrine; *choline*, etc. — Elles se rencontrent en général dans les produits de putréfactions commençantes. Elles proviennent originaire-

([1]) Goulevitch. *Bull. Soc. chim.*, (3), t. XIV, p. 1364.

ment des lécithines. Il en est de même de la *muscarine* et de la *bétaïne*. Nous avons fait, p. 221 et suivantes, l'étude de tous ces corps.

Mydatoxine, $C^6H^{13}AzO^2$. — Elle a été découverte par Brieger dans les cadavres à côté de la putrescine et de la cadavérine. Son chlorhydrate fond à 190°. Cette ptomaïne est peu toxique.

Mydine, $C^8H^{11}AzO$. — Cette base accompagne les précédentes. Elle donne un picrate fusible à 195°. Elle est très instable, réduit les sels d'or et se décompose à la distillation. Elle ne paraît pas vénéneuse.

Gadinine, $C^7H^{16}AzO^2$. — Elle a été extraite par Brieger des eaux mères de la morue altérée. Son chloroplatinate forme des paillettes jaune d'or peu solubles. Son chlorhydrate, très peu soluble dans l'alcool, précipite par l'acide picrique. La gadinine n'est pas toxique.

Méthylgadinine, $C^8H^{18}AzO^2$. — Elle a été rencontrée par Brieger à côté de la mydatoxine, dans la chair de cheval putréfiée. Elle est tétanisante à dose assez élevée et arrête le cœur en diastole.

Mytilotoxine, $C^6H^{15}AzO^2$. — La mytilotoxine a été extraite par Brieger des moules toxiques. Son chloraurate assez stable cristallise et fond à 182°. Son chlorhydrate forme des tétraèdres. L'ébullition avec la potasse en dégage de la triméthylamine. Cette base pourrait donc répondre à la constitution $(CH^3)^3Az \lessdot \begin{matrix} CH : CH \cdot CH^2(OH) \\ OH \end{matrix}$. Elle est extrêmement toxique et produit les phénomènes connus de l'empoisonnement par les moules. Elle perd toute propriété vénéneuse en présence d'une faible quantité de carbonate de potasse.

Propylglycocyamine, $C^6H^{15}Az^3O^2$. — Cette base a été extraite par B. Griffiths, des urines de malades atteints d'oreillons. Par oxydation, elle se transforme en méthylglycocyamine ou créatine. Elle répond à la constitution $AzH : C \lessdot \begin{matrix} AzH^2 \\ Az(C^3H^7) \cdot CH^2 \cdot CO^2H \end{matrix}$ [1].

BASES CYCLIQUES NON OXYGÉNÉES

Monoamines aromatiques. — *Pyridine et hydropyridine : autres bases de ces séries*. — La *pyridine* C^5H^5Az a été signalée dans l'alcool amylique brut, et extraite en même temps que la collidine, la parvoline et la corindine des produits de fermentation bactérienne des albuminoïdes. La *collidine* $C^8H^{11}Az$ fut signalée par Nencki, en 1876, parmi les substances qui résultent de la fermentation de la gélatine par le pancréas de bœuf : Œchsner de Conninck l'a trouvée plus tard dans les produits de putréfaction du poulpe marin. Son chloroplatinate cristallise en belles aiguilles aplaties.

[1] *Chem. News*, 11 février 1890.

Hydrocollidine $C^8H^{13}Az$. — Elle fut retirée, en 1881, par A. Gautier et Etard des produits de la fermentation bactérienne prolongée du scombre. C'est une base liquide, incolore, un peu oléagineuse, d'une odeur tenace de seringa. Elle bout vers 210°. Elle attire l'acide carbonique de l'air et se résinifie. Son chloroplatinate est jaune pâle, légèrement couleur chair, faiblement soluble, altérable par la chaleur et la lumière. C'est la première ptomaïne authentique qui ait été analysée et classée.

L'hydrocollidine est une substance très vénéneuse. Elle détermine du tremblement, des convulsions tétaniques; l'animal meurt avec le cœur en diastole gorgé de sang.

Parroline, $C^9H^{13}Az$. — Elle a été découverte par A. Gautier et Etard, à côté de l'hydrocollidine précédente dans la viande de scombre et dans celle de cheval longtemps putréfiées. C'est une base de couleur ambrée, d'odeur d'aubépine, légèrement soluble dans l'eau, brunissant et se résinifiant à l'air. Son chloraurate est assez soluble; son chloroplatinate couleur chair, peu soluble, s'altère à la lumière. Elle est très toxique.

Corindine $C^{10}H^{15}Az$. — Cette base a été retirée en 1885 par Guareschi et Mosso des produits de la fermentation bactérienne de la fibrine, et par Œchsner de Conninck de la chair de poulpe putréfiée. Elle bout à 230°. Elle est peu soluble dans l'eau. Elle possède une odeur rappelant le genêt fleuri. Peu soluble dans l'eau, elle s'oxyde et se résinifie à l'air. Elle précipite par le sublimé, l'acide picrique et le tanin. Son chloraurate se réduit facilement; son chloroplatinate est peu soluble et cristallin, il s'altère un peu à 100°. Par son action physiologique elle rappelle le curare. Elle paralyse les nerfs moteurs et fait disparaître l'excitabilité réflexe : 12 milligrammes suffisent pour tuer une grenouille.

Hydrolutidine $C^7H^{11}Az$. — A. Gautier et Mourgues l'ont extraite de l'huile de foie de morue. C'est un corps incolore, un peu huileux, très alcalin, d'odeur vive non désagréable. Elle attire CO^2 de l'air. Elle surnage à l'eau qui la dissout un peu. Elle bout à 199°. Son chlorhydrate est amer; son chloroplatinate jaune serin précipite facilement. L'hydrolutidine est assez vénéneuse : 0gr,06 tuent un cobaye, avec tremblements généralisés, périodes d'excitation suivies de dépressions et paralysie des muscles. L'animal meurt dans le collapsus asphyxique.

Hydrocorindine $C^{10}H^{17}Az$. — Cette base a été trouvée par Griffiths dans les produits d'altération microbienne de l'ail. Elle précipite par le tanin et par l'acide picrique.

La base $C^{10}H^{13}Az$ a été observée par Guareschi dans la fermentation bactérienne prolongée de la fibrine.

Polyamines aromatiques non oxygénées. — *Merlusine* $C^8H^{12}Az^2$. — Je l'ai découverte dans les huiles de foie de morue et dans

les foies eux-mêmes soumis à la fermentation huileuse. Elle se sépare des bases insolubles dans l'éther, solubles dans l'alcool amylique mais imprécipitables de ce dissolvant par CO^2 ([1]). C'est un liquide huileux, alcalin, un peu soluble dans l'eau, à chloroplatinate et acétate cristallisés.

Morrhuine $C^{19}H^{27}Az^3$ et *homomorrhuine* $C^{20}H^{29}Az^3$. — J'ai rencontré ces deux homologues dans la partie non volatile des bases de l'huile de foie de morue soluble dans l'éther. Celle-ci reprise par l'acide chlorhydrique étendu donne des chlorhydrates d'où la potasse sépare les bases. On les reprend par l'éther et l'on traite par un courant de CO^2 sec : il précipite un alcaloïde remarquable, la *nicomorrhuine* (voir plus loin) et laisse les morrhuines et homomorrhuines en solution. On les sépare en fractionnant leurs chloroplatinates solubles. La morrhuine est une huile très épaisse, presque solide, jaunâtre, d'odeur douce rappelant les ptomaïnes. Elle est soluble dans l'alcool et l'éther, un peu dans l'eau, très alcaline et caustique. L'homomorrhuine $C^{20}H^{29}Az^3$ lui ressemble beaucoup. Ces deux bases forment plus du tiers de la totalité des bases de l'huile de foie de morue. Une cuillerée à bouche de cette huile en contient environ 0gr,022. Même à faibles doses, ces bases excitent l'appétit, activant la désassimilation, les fonctions de la peau et la diurèse.

La *nicomorrhuine* $C^{20}H^{28}Az^4$ s'obtient comme il vient d'être dit. Chose intéressante, cette base répond à la composition centésimale de la nicotine $C^{10}H^{14}Az^2$. C'est une huile presque solide qui, lorsqu'elle est séchée, prend l'aspect de la colophane. Elle est un peu soluble dans l'eau et dans l'éther, d'une odeur de miel rappelant à chaud le tabac. Elle est modérément vénéneuse. Elle s'unit à l'acide carbonique. Son chlorhydrate forme de belles lames nacrées. Son chloroplatinate $C^{20}H^{28}Az^4,2HCl,PtCl^4$ est rouge brique, insoluble dans l'eau.

Aselline $C^{25}H^{32}Az^4$. — Je l'ai extraite de la partie du résidu fixe des bases de l'huile de foie de morue insoluble dans l'éther. Transformée en chlorhydrate, et reprécipitée par la potasse, elle constitue un corps amorphe, grisâtre, jaunissant à la lumière. Elle fond en un liquide épais d'odeur douce. Elle est légèrement soluble dans l'eau, amère et alcaline. Elle forme des sels cristallisables.

Scombrine. — La *scombrine* $C^{17}H^{38}Az^4$ obtenue comme les bases précédentes par l'auteur de cet ouvrage, se trouve dans les eaux mères du chloroplatinate d'hydrocollidine provenant de la fermentation bactérienne de la chair de poissons (p. 236). Son chloroplatinate, plus soluble que celui d'hydrocollidine, cristallise en aiguilles jaunes. Il répond à la formule $(C^{17}H^{38}Az^4, 2HCl)PtCl^4$.

[1] Voir *Toxines microbiennes*, par A. Gautier. Paris, 1896, p. 108.

PTOMAÏNES AROMATIQUES OXYGÉNÉES

Tyrosamines. — J'ai trouvé dans les eaux de foies de morue conservés en tonneaux pour en extraire l'huile, à côté de plusieurs autres bases ci-dessus décrites, trois homologues répondant aux formules C^7H^9AzO; $C^8H^{11}AzO$ et $C^9H^{13}AzO$, la seconde étant prépondérante. On les extrait de la partie des bases insolubles dans l'éther et solubles dans l'alcool amylique. On les retire de ce dissolvant par l'eau acidulée d'acide sulfurique, et on les met en liberté de cette solution par la baryte. On les sépare ensuite par fractionnement.

La plus importante de ces bases répond à la composition $C^8H^{11}AzO$ qui dérive de la tyrosine par perte de CO^2. Elle forme des lamelles et des aiguilles incolores fusibles vers 156°, volatilisables avec légère décomposition vers 220°. Elle est peu soluble à froid, assez à chaud, d'une odeur douceâtre, très alcaline et amère. Ces trois bases réduisent le ferricyanure et donnent du bleu de Prusse. Le réactif de Millon les précipite et les colore à chaud en rouge foncé; le chlorure d'or en solution étendue produit un louche qui, par une trace d'acide formique, donne une coloration vineuse ou violette très belle. Les oxydants ménagés donnent de l'acide paroxybenzoïque. Ce sont là les caractères de la tyrosine ou de ses dérivés directs. Le base $C^8H^{11}AzO$ qui en provient par perte de CO^2, est la paroxyphényléthylamine $C^6H^4 < {OH_{(1)} \atop CH^2 \cdot CH^2 \cdot AzH^2_{(4)}}$. Les deux autres bases dérivent de deux homologues de la tyrosine confondus sans doute jusqu'ici avec elle. Ces bases ne sont que peu vénéneuses[1].

Mydine $C^8H^{11}AzO$. — C'est un isomère de l'une des tyrosamines. La mydine a été trouvée par Brieger, dans les produits basiques de putréfaction des cadavres humains. Elle n'est pas toxique.

Morhuamine $C^{14}H^{20}Az^2O^2$. — Cette base qu'on rencontre dans les produits de la fermentation huileuse des foies de morue semble aussi devoir se relier aux tyrosamines.

Autres bases. — Dans la partie dialysable des urines G. Pouchet a signalé la base $C^5H^{12}Az^4O^2$. Elle cristallise en sphérules formées de cristaux fusiformes. Elle est soluble dans l'alcool affaibli. Son chloroplatinate est déliquescent.

La base $C^3H^5AzO^2$ paraît se rencontrer dans la partie non dialysable des urines normales.

Une ptomaïne répondant à la formule $C^{14}H^{12}Az^2O^4$ a été signalée par Guareschi à côté de la base $C^{10}H^{15}Az$ dans la fibrine laissée longtemps à se putréfier. Elle cristallise en lamelles brillantes fusibles à 250°. Sa

[1] Voir sur ces tyrosamines les *Toxines microbiennes*, par A. Gautier (1896), p. 159.

solution est neutre. Ses propriétés paraissent en faire l'acide amidé $C^{12}H^{6}(CO^{2}H)^{2}(AzH^{2})^{2}$.

ACIDES AMIDÉS BASIQUES

Parmi les acides amidés susceptibles de jouer à la fois les rôles d'acide et de base, je me contenterai de citer rapidement ici le *glycocolle* $C^{2}H^{3}(AzH^{2})O^{2}$ ou acide aminoacétique, la *butalanine* ($C^{5}H^{11}AzO^{2}$) ou *acide aminovalérique*, l'une et l'autre signalées dans les produits de la digestion pancréatique; l'*acide aminovalérique* $AzH^{2}\cdot CH^{2}\cdot CH^{2}\cdot CH^{2}\cdot CH^{2}\cdot CO^{2}H$, isomère du précédent trouvé dans les produits de fermentation bactérienne de l'albumine; la *leucine* $C^{6}H^{13}AzO^{2}$ ou acide aminocaproïque, signalé dans presque tous les produits de putréfaction et de digestion; l'*acide aminostéarique* que j'ai découvert dans les produits de la fermentation bactérienne de la chair des mammifères; etc.

Parmi les acides amidés à noyaux aromatiques, je me bornerai à citer la tyrosine $C^{6}H^{4}\begin{cases}(CH^{2}\cdot CH\begin{matrix}AzH^{2}\\CO^{2}H\end{matrix})_{(1)}\\OH_{(4)}\end{cases}$ que l'on trouve dans tous les produits de putréfaction; les acides *phényl-α-amidopropionique* et *scatol-amidoacétique* qui accompagnent souvent l'un et l'autre la tyrosine dans les produits putrides; enfin l'*acide morhuique* $C^{9}H^{13}AzO^{2}$, contenu dans les huiles de foie de poisson probablement sous forme de lécithines complexes et qui m'a paru être un composé carbohydropyridique $C^{5}H^{3}(OH)(C^{3}H^{6}\cdot CO^{2}H)Az[H^{2}]$. Il est doué de propriétés diurétiques très énergiques, il excite l'appétit et la désassimilation. C'est un des agents les plus actifs de l'huile de foie de morue.

Tous les acides amidés appartenant à ce groupe seront décrits plus loin successivement s'ils ne l'ont déjà été; nous ne les signalons ici que pour compléter la liste générale des ptomaïnes qui peuvent résulter de la vie des vibrioniens en présence des matières protéiques.

PTOMAÏNES INDÉTERMINÉES

Ptomaïnes des cultures et des maladies virulentes. — Beaucoup d'auteurs ont retiré divers composés basiques du pain, des viandes gâtées, des urines de malades atteints de maladies infectieuses et autres, des cultures de microbes pathogènes, etc. Mais fort peu ont analysé ces alcaloïdes ou bien ils n'en ont donné que des analyses douteuses. L'existence même de ces ptomaïnes est toutefois intéressante : elle montre la généralité et l'importance de ces corps; mais l'étude de chacune de ces bases est encore trop incomplète pour être présentée au point de vue chimique, dans cet ouvrage.

Du *pain gâté* Zenoni et Brugnatelli ont extrait un alcaloïde qui présente quelques-unes des réactions de la strychnine. Du maïs avarié Lombroso a retiré la *pellagrozéine* (1), corps basique aux propriétés vénéneuses duquel on a attribué en partie les accidents de la pellagre. Des viandes passées et des organes des personnes qu'elles avaient intoxiquées V. Anrep, en 1885, retira diverses ptomaïnes qui, injectées aux animaux dilataient les pupilles, produisaient la gêne respiratoire, la rétention des urines, l'affaiblissement du cœur, l'hypothermie, la mort sans phénomènes convulsifs.

Dans les cultures du *streptococcus pyogenes aureus* Brieger signala la triméthylamine, les bases xanthiques, et la créatinine. Leber, en 1888, parvint à en extraire aussi une substance *non alcaloïdique*, cristallisée et sublimable, la *phlogosine*, jouissant de la propriété d'irriter et d'enflammer les muqueuses à un haut degré. Nous avons déjà parlé, à propos des pigments, de la pyocyanine et de la pyoxanthine, ptomaïnes sécrétées par le *micrococcus pyocyaneus* (p. 193). Ces deux bases sont peu toxiques.

Griffiths a extrait des urines de l'épilepsie une ptomaïne à laquelle il attribue la formule $C^{12}H^{15}Az^{5}O^{7}$. Elle produit la dilatation pupillaire, des tremblements des muscles, des convulsions avec évacuations alvines et urinaires.

La *cystine* $C^{3}H^{7}AzSO^{2}$, base, découverte dans les calculs cystiques est accompagnée de putrescine et de cadavérine dans les urines des cystinuriques. Dans celle de l'eczéma, Griffiths a signalé l'eczémine $C^{7}H^{15}AzO$, base vénéneuse qui injectée donne la fièvre. Le même auteur (2) a retiré des urines de la rougeole la *rubéoline* à laquelle il attribué la formule $C^{3}H^{5}Az^{3}O$. Elle répondrait à la constitution de la glycocyamidine $AzH : C\begin{matrix}\diagup AzH\cdot CH^2 \\ \diagdown AzH\cdot CO\end{matrix}$. Administrée au chat elle provoque une forte fièvre et la mort en 36 heures (3). Le même auteur (4) en étudiant les urines de la scarlatine, de la grippe, de la pneumonie, de la coqueluche, a extrait des ptomaïnes qui répondraient respectivement à $C^{5}H^{11}AzO^{4}$; $C^{9}H^{9}AzO^{4}$; $C^{20}H^{26}Az^{2}O^{5}$; $C^{5}H^{19}AzO^{2}$. La seconde est très vénéneuse ; elle excite la fièvre, et donne la mort en 8 heures. On doit regretter que l'auteur de ces recherches délicates ne donne pas de renseignements suffisants.

Des cultures de bacille d'Eberth (bacille typhoïdique), Brieger retira la *typhotoxine* $C^{7}H^{17}AzO^{2}$, base isomère de la gadinine. Son chlorhydrate est cristallisé ; son chloromercurate est insoluble dans l'alcool.

(1) *Gazett. chim. Ital.*, 1876, p. 240 et 407.
(2) C'est tout ce qu'en dit l'auteur. En général, les descriptions de Griffiths sont trop sommaires pour donner toute confiance.
(3) *Compt. rend.*, CXIV, 496.
(4) *Compt. rend.*, CXIII, 656 ; CXVII, 744 ; CXIV, 1383 ; CXIV, 497.

Cette ptomaïne est très vénéneuse : elle excite la salivation, exagère les mouvements respiratoires, et met les muscles dans l'impossibilité de se contracter ; l'animal tombe ou glisse sur le sol, la tête rejetée en arrière, les pupilles dilatées. La diminution progressive des battements du cœur et les évacuations diarhéiques amènent la mort sans convulsions.

Griffiths (1) a publié qu'il avait extrait des urines de l'érysipèle, l'érysipeline $C^{14}H^{13}AzO^5$ base très toxique. Dans celles des oreillonneux il a signalé le corps $C^6H^{13}Az^3O^2$, substance neutre au papier, qui correspondrait à la constitution de la propylglycocyamine $AzH:C\begin{smallmatrix}\diagup AzH^2 \\ \diagdown Az(C^3H^7)-CH^2\cdot CO^2H\end{smallmatrix}$ Administrée au cobaye, elle l'excite d'abord, arrête la sécrétion salivaire, et produit ensuite le coma et la mort.

D'après le même auteur (2) la ptomaïne principale des urines diphtériques répondrait à la formule $C^{13}H^{17}Az^2O^6$. C'est une substance bien cristallisée.

Des cultures du *bacille de l'anthrax*, Hoffa, puis S. Martin ont retiré plusieurs ptomaïnes accélérant la respiration et le cœur, dilatant les pupilles, produisant une diarrhée sanguinolente, abaissant la température. Celles de S. Martin sont à la limite de la classe des alcaloïdes et de celle des composés protéiques dont elles conservent la plupart des propriétés générales tout en bleuissant le tournesol et donnant des sels bien définis. Elles sont très toxiques.

Les cultures de crachats de *phtisiques* donnent facilement le *micrococcus tetrageuus* qui secrète une ptomaïne très vénéneuse répondant à la formule $C^5H^6AzO^2$ (*Griffiths*).

Des cultures du choléra Brieger (3) a extrait les méthylamine, triméthylamine, méthylguanidine, créatinine, putrescine, cadavérine et choline. La méthylguanidine $C^2H^7Az^3$ est toxique et convulsivante. On trouve encore dans ces cultures une base répondant à la triméthylènediamine $C^3H^{10}Az^3$ qui provoque des tremblements musculaires et des crampes. Une autre produit l'algidité, le ralentissement du cœur, des selles répétées et sanguinolentes. G. Pouchet avait isolé des selles cholériques une ptomaïne énergiquement réductrice, très toxique, provoquant des frissons, des crampes, des nausées, de l'anurie et faisant apparaître une glycosurie passagère (4).

Des cultures de choléra infantile, Baginski et Stadthagen ont extrait une ptomaïne répondant à $C^7H^{17}AzO^2$, formule de la gadinine dont cette base n'a cependant pas les propriétés.

En 1890 Novy parvint à extraire des cultures du bacille du choléra

(1) *Compt. Rend.*, CXIII, 656.
(2) *Ibid.*, CXIII, 656.
(3) *Berichte*, 1888, XXI, 407.
(4) *C. Rend. Acad. Sciences*, XCVIII.

du porc une ptomaïne paraissant répondre à la formule $C^{10}H^{26}Az^2$ qu'il nomma *susotoxine*. Elle serait identique à la base que Schweinitz a retiré des mêmes cultures, base à laquelle il donna la formule $C^{14}H^{32}Az^2$. Elle est très vénéneuse : $0^{gr},10$ injectés à un rat le mettent dans l'incapacité de se mouvoir ; la respiration, d'abord ralentie, s'accélère puis s'affaiblit ; il défèque, des tremblements convulsifs apparaissent. Il meurt bientôt le cœur en diastole.

Des cultures du microbe tétanique de Nicolaier, Brieger (1) parvint à retirer diverses bases vénéneuses qui participent, avec une toxine complexe, probablement albuminoïde, à l'action définitive du microbe. L'une de ces bases, la *tétanine* $C^{13}H^{30}Az^2O$, détermine chez les petits animaux, à la dose de quelques milligrammes, tous les symptômes caractéristiques du tétanos. Une autre, la *tétanotoxine* $C^5H^{11}Az(?)$, est un liquide d'odeur désagréable, produisant chez les animaux de l'inquiétude, du frisson, la dilatation des pupilles, l'accélération puis le ralentissement du pouls et de la respiration ; les contractions musculaires apparaissent et se généralisent, les mouvements volontaires sont abolis, l'animal finit par succomber dans des convulsions violentes. Une troisième ptomaïne les accompagne, la *spasmotoxine* qui paraît voisine de la cadavérine. Enfin Brieger a retiré encore de ces cultures une base non vénéneuse ayant la formule $C^6H^{13}AzO^2$ de la leucine et de la mydatoxine, mais ne se confondant pas avec elles, et une ptomaïne tétanisante excitant l'hypersecrétion des larmes et de la salive.

Griffiths aurait extrait des cultures des animaux morveux une base répondant à la formule $C^{13}H^{10}Az^2O^6$. C'est une substance cristalline, alcaline, qui, injectée au lapin, produit des nodosités dans la rate et le poumon, des abcès métastatiques, enfin la mort.

D'une grande quantité de cerveaux d'animaux enragés, Anrepp put retirer une ptomaïne qui, à la dose de 1 centième de milligramme, faisait naître les symptômes de la première période de la rage ; à la dose de $\frac{1}{5}$ de milligramme tout l'appareil de la rage confirmée éclatait.

On voit, par ces nombreux exemples, que les ptomaïnes extraites des bouillons de cultures des différents microbes virulents ou des urines des malades infectieux sont souvent douées d'une activité extrême. Toutefois leur action ne fait que s'ajouter aux effets bien autrement puissants des ptomalbumines et des ferments morbides qui les accompagnent dans les virus et leurs cultures et que nous avons déjà étudiés (p. 146).

Il est d'ailleurs impossible de tracer, comme on a voulu le faire, une ligne de démarcation bien précise entre les ptomaïnes et les ptomalbu-

(1) *Untersuchungen über Ptomains*, Fascic. III, p. 93. — *Berichte chem. Gesell.*, 886, p. 3159 ; et 1887, p. 69.

mines ou toxines proprement dites. Au point de vue physiologique, comme au point de vue chimique on passe des unes aux autres par des degrés intermédiaires et insensibles; mais on peut dire que toutes les ptomalbumines se comportent comme des bases faibles et rentrent, par ce côté, dans la famille des ptomaïnes([1]).

DIX-HUITIÈME LEÇON

AMINES ACIDES : GLYCOCOLLE, LEUCINE, CYSTINE, TAURINE — ACIDE HIPPURIQUE; ACIDE ORNITHURIQUE. — TYROSINE. — ACIDES KYNURÉNIQUE, UROCANIQUE, INOSIQUE; ACIDES INDOXYL- ET SCATOXYL-SULFURIQUES.

On a vu (*Cours de Chimie*, t. II, p. 290) qu'il existe des composés organiques doués à la fois de propriétés acides et basiques : le *glycocolle* et la *leucine*, par exemple, s'unissent à la fois aux bases et aux acides pour donner des sels.

Ces amines acides sont très répandues dans l'économie. On en a déjà étudié un certain nombre, t. II, p. 291, le *glycocolle*; p. 292, la *leucine*; p. 294, l'*asparagine*; p. 294, la *taurine*; p. 512, les acides aromatiques amidés, etc. Pour quelques autres nous avons, dans cet Ouvrage, indiqué seulement leur existence, telles sont, l'alanine, la cystine, la sarcosine, l'acide hippurique, l'acide salicylurique, la tyrosine, etc. Nous allons décrire ici ces dernières en tenant compte de ce qui en a été déjà dit.

GLYCOCOLLE OU ACIDE AMIDOACÉTIQUE : $C^2H^3(AzH^2)O^2$

Ce corps déjà décrit se produit lorsqu'on traite l'acide urique par l'acide iodhydrique (Voir ce volume, p. 268) :



$$C^5H^4Az^4O^3 + 3\,HI + 5\,H^2O = C^2H^5AzO^2 + 3\,AzH^4I + 3\,CO^2.$$

Cette intéressante réaction montre la relation des acides urique et hippurique qui l'un et l'autre peuvent dériver du glycocolle. Elle fait voir aussi comment l'acide urique peut disparaître, grâce aux agents de réduction puissants de l'économie.

L'acide amidoacétique réduit, même à froid, l'azotate mercureux.

Traité par une solution faible de sulfate de cuivre, puis par la potasse, il donne une belle coloration bleue.

([1]) Voir *Toxines microbiennes et animales*, par A. Gautier, p. 527.

LEUCINE OU ACIDE AMIDOCAPROÏQUE : $C^6H^{13}AzO^2$ ou $CO^2H-CH^2-AzH^2$

Ce corps a été déjà étudié (*Cours de Chimie*, t. II, p. 292).

Il existe des leucines isomères, les unes actives, les autres inactives sur la lumière polarisée (¹). Celle qu'on obtient en partant de la conglutine possède la structure de l'acide α-amidoisobutylacétique. Il semble que dans la digestion pancréatique il se produise plusieurs leucines.

En chauffant fortement la leucine ordinaire avec un peu de chaux, elle dégage de l'amylamine. Une petite portion évaporée sur la lame de platine avec de l'acide nitrique, donne un résidu incolore qui, mêlé de soude, se colore à chaud en jaune et se rassemble ensuite en une goutte huileuse qui roule sur la lame sans y adhérer.

SARCOSINE : $C^3H^2AzO^2$ ou $CO^2H-CH^2-Az\langle{}^{CH^3}_{H}$

La sarcosine (*Cours de Chimie*, t. II, p. 291), ou méthylglycocolle, peut dériver de la créatine qui, par hydratation en présence de baryte, se change en sarcosine et urée (p. 216); en filtrant, enlèvant la baryte par CO^2, et concentrant la liqueur, la sarcosine cristallise.

Elle forme de grands cristaux transparents orthorhombiques, très solubles dans l'eau, très peu dans l'alcool, neutres aux papiers, de saveur douceâtre et légèrement métallique. Elle ne précipite pas le nitrate argentique ou le sublimé. Elle s'unit au chlorure de zinc : les solutions alcooliques des deux corps, lorsqu'on les mélange, précipitent la combinaison double $(C^3H^7AzO^2)^2ZnCl^2$, peu soluble dans l'alcool, très soluble dans l'eau.

Un cristal de sarcosine introduit dans une solution assez concentrée de bichlorure mercurique s'y dissout, et la liqueur se prend en une masse de fines aiguilles de chloromercurate.

CYSTINE : $C^6H^{12}Az^2S^2O^4$

Ce corps découvert en 1810, par Wollaston, dans certains calculs et sédiments urinaires rares, n'existe pas à l'état physiologique dans les tissus ou les humeurs animales (²), si ce n'est dans les reins du bœuf. Les calculs de cystine se reconnaissent facilement ; ils sont jaunâtres translucides, rayables à l'ongle. Leur poudre est formée de cristaux microsco-

(¹) Voir *Bull. Soc. chim.*, t. VIII, p. 100 ; t. X, p. 698 et t. XIV, p. 349. — *Zeitschr. phys. Chem.*, t. IX, p. 108 ; t. X, 138 et 135.

(²) Toutefois d'après Baumann et Goldmann, une très petite quantité de cystine existerait dans les urines normales ; on peut l'isoler grâce au chlorure de benzoyle.

piques hexagonaux, solubles dans l'ammoniaque, les alcalis et les acides.

Pour obtenir la cystine, après avoir mis en digestion les calculs pulvérisés avec de la potasse ou de l'ammoniaque, on filtre et précipite la cystine par de l'acide acétique. On peut aussi précipiter par l'acide acétique leur solution potassique chaude.

Pour extraire la cystine des reins de bœuf, Cloetta traitait l'extrait de ces organes par le sous-acétate de plomb, décomposait le précipité par H^2S, et la liqueur filtrée, additionnée d'alcool, était maintenue chaude jusqu'à clarification. Le précipité obtenu (inosite, taurine, xanthine, sarcine, cystine) était alors chauffé avec une solution de carbonate de soude qui dissolvait la cystine et l'inosite. On précipitait la première par l'acide acétique, et l'on continuait comme ci-dessus.

La cystine cristallise en lamelles hexagonales, incolores (fig. 27), et parfois en masses confuses d'octaèdres transparents à base carrée. Elle est insoluble dans l'eau et l'alcool, neutre aux papiers. Chauffée, elle dégage des vapeurs d'odeur alliacée qui brûlent avec une flamme verte. Elle se dissout dans les acides minéraux, et les alcalis, ainsi que dans les carbonates et bicarbonates alcalins, sauf ceux d'ammonium. Ses combinaisons avec les acides sont instables. Les alcalis bouillants en séparent le soufre à l'état de sulfure. La solution chlorhydrique de cystine possède le pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -205°,9$. Chauffée avec l'eau à 150°, elle se dissout en donnant un peu de H^2S et d'acide carbonique, de l'ammoniaque et un acide azoté. Par la baryte elle fournit de l'acide uvitique; par l'acide nitreux, de l'acide pyruvique $C^3H^4O^3$:

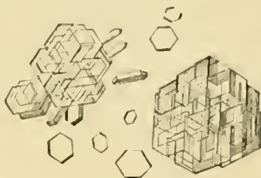


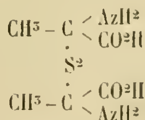
Fig. 27. — Cystine cristallisée dans l'ammoniaque.



$$C^6H^{12}Az^2S^2O^4 + 2H^2O = 2C^3H^4O^3 + 2AzH^3 + H^2S + S$$

Une trace de nitroprussiate de soude ajoutée à une solution alcaline de cystine, donne une coloration violette.

Le zinc ou l'étain, en présence d'acide chlorhydrique, transforment la cystine en *cystéine* $C^3H^7AzSO^2$, corps basique paraissant être le dérivé α-thioamidé de l'acide éthylidénolactique. Par son oxydation la cystéine se change elle-même en cystine à laquelle Baumann, à qui sont dues ces observations, donne la formule $C^6H^{12}Az^2S^2O^4$ et la constitution :

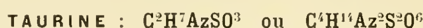


$$\begin{array}{l} CH^3 - C \begin{array}{l} \nearrow AzH^2 \\ \searrow CO^2H \end{array} \\ \quad\;\; S^2 \\ CH^3 - C \begin{array}{l} \nearrow CO^2H \\ \searrow AzH^2 \end{array} \end{array}$$

L'origine, la signification et le rôle de la cystine restent mal connus.

Il semble qu'elle résulte d'une infection microbienne de l'économie qui fait naître à la fois dans le sang la cystine et les tétra et pentaméthylènediamines qu'on retrouve ensemble dans les urines. Toutefois l'existence de la cystine dans les reins du bœuf montre qu'elle peut avoir une autre origine.

Les acides mercapturiques que l'on extrait des urines de chien, auxquels on a fait ingérer des benzines chlorées ou bromées, sont des cystéines substituées (Exemple : *acide bromophénylmercapturique.*)



TAURINE : $C^2H^7AzSO^3$ ou $C^4H^{14}Az^2S^2O^6$

Elle a déjà été étudiée (*Cours de Chimie*, t. II, p. 294).

On rencontre cette substance dans l'intestin, dans l'urine de bœuf, les muscles et poumons de quelques mammifères, le foie et la rate de divers poissons. Elle répond à la constitution $\begin{matrix} CH^2-AzH^2 \\ | \\ CH^2-SO^3H \end{matrix}$.

Elle disparaît peu à peu de l'économie sous forme d'acide taurocholique, ou en s'oxydant et donnant de l'acide sulfurique et du glycocolle.



ACIDE HIPPURIQUE : C^9H^9AzO ou $CO^2H-CH^2-AzH(C^7H^5O)$

L'acide hippurique, dont on a déjà dit quelques mots (*Cours de Chimie*, t. II, p. 291 et 469), se rencontre surtout dans l'urine des herbivores, en particulier dans celles de chameau et d'éléphant. L'urine humaine en contient de $0^{gr},1$ à $0^{gr},3$ par litre. Il augmente dans quelques maladies telles que la chorée ou le diabète, ou par ingestion d'acide benzoïque, de substances balsamiques, d'acide quinique, de pruneaux, etc., qui apportent à l'économie les acides benzoïque ou cinnamique.

Cet acide répond à la formule du benzoylglycocolle $\begin{matrix} CH^2(AzH\cdot C^7H^5O) \\ | \\ CO\cdot OH \end{matrix}$.

On en a fait la synthèse en traitant l'acide chloracétique $CH^2Cl\cdot CO^2H$ par la benzamide.

L'acide hippurique forme des prismes orthorhombiques brillants, incolores, solubles dans 600 parties d'eau à 0°, rougissant fortement le tournesol. Il fond à 130° et bout à 240°, mais en se dédoublant en benzonitrile C^7H^5Az, acide cyanhydrique et eau. Par HCl fort et chaud il se dédouble en glycocolle et acide benzoïque.

L'hydrogène naissant donne avec l'acide hippurique de l'aldéhyde benzoïque, de l'alcool benzylique et du glycocolle ; l'action de l'amalgame de sodium fait naître les deux *acides hydrobenzurique* $C^{18}H^{24}Az^2O^6$ et *hydrobenzylurique* $C^{16}H^{21}AzO^4$:



$$2\,C^9H^9AzO^3 + 8\,H = C^{16}H^{21}AzO^4 + C^2H^5AzO^2.$$

Les hippurates alcalins sont difficilement cristallisables. Les sels ferriques donnent avec ces sels un précipité isabelle, comme font les benzoates et les succinates. *L'hippurate d'argent* forme des caillots blancs insolubles. *L'hippurate de zinc* est en lamelles micacées solubles dans 55 parties d'eau à 17° et dans 4 p. d'eau bouillante.

Chauffé dans un tube à essai, l'acide hippurique donne un sublimé d'acide benzoïque et dégage de l'acide cyanhydrique. Avec un petit excès d'acide nitrique concentré, il se fait à chaud de l'essence d'amandes amères et de la nitrobenzine.

ACIDE SALICYLURIQUE ET ANALOGUES

Beaucoup d'acides aromatiques, lorsqu'on les ingère, éprouvent une transformation semblable à celle d'où dérive l'acide hippurique. Leur radical acide se substitue à l'un des deux atomes d'hydrogène de l'amidogène AzH^2 du glycocolle $CO^2H\cdot CH^2(AzH^2)$, sans cesse en puissance de formation dans l'économie, et de cette modification du glycocolle résulte une série d'acides artificiels analogues à l'acide hippurique. C'est ainsi que se produisent :

avec l'acide benzoïque	$C^6H^5(CO\cdot OH)$,	l'acide hippurique ordinaire	$(C^6H^5\cdot CO)AzH-CH^2\cdot CO^2H$;
avec l'acide toluique	$C^6H^4 < {CH^3 \atop CO\cdot OH}$,	l'acide toluique ou méthylhippurique	$C^6H^4 < {CH^3 \atop CO\cdot AzH-CH^2-CO^2H}$;
avec l'acide cuminique	$C^6H^4 < {C^3H^7 \atop CO\cdot OH}$,	l'acide cuminurique ou propylhippurique	$C^6H^4 < {C^3H^7 \atop CO\cdot AzH-CH^2\cdot CO^2H}$;
avec l'acide mésitylénique	$C^6H^3 < {(CH^3)^2 \atop CO\cdot OH}$,	l'acide mésitylènurique	$C^6H^3 < {(CH^3)^2 \atop CO\cdot AzH-CH^2\cdot CO^2H}$;
avec l'acide phénylacétique	$C^6H^5-CH^2-CO\cdot OH$,	l'acide phénylacéturique	$C^6H^5-CH^2\cdot CO\cdot AzH-CH^2\cdot CO^2H$;
avec l'acide salicylique	$C^6H^4 < {OH \atop CO\cdot OH}$,	l'acide salicylurique ou oxyhippurique	$C^6H^4 < {OH \atop CO\cdot AzH-CH^2\cdot CO^2H}$.

De tous ces corps nous ne décrirons que le dernier, l'acide salicylurique.

Acide salicylurique : $C^9H^9AzO^4$. — L'acide salicylurique ou oxyhippurique se forme dans l'économie lorsqu'on ingère de l'acide salicylique. On l'extrait en concentrant fortement les urines et les épuisant à l'éther après acidulation. Ce dissolvant, évaporé à sec, laisse des cristaux qu'on purifie par recristallisation dans l'eau bouillante. On chauffe ces cristaux vers 150° dans un courant d'air qui entraîne l'acide salicylique non transformé et laisse l'acide salicylurique qu'on peut doser

grâce à une liqueur titrée. En général, un tiers de l'acide salicylique ingéré passe à l'état d'acide salicylurique.

L'acide salicylurique cristallise de ses solutions en aiguilles minces, brillantes, de saveur amère et acide, très solubles dans l'eau bouillante, non sublimables et non décomposables à 200°. Il se dissout dans l'alcool et l'éther. Il fond à 160°. Bouilli avec de l'acide chlorhydrique, il donne du glycocolle et de l'acide salicylique. Ses sels cristallisent bien. Ils colorent en violet le chlorure ferrique.

ACIDE ORNITHURIQUE : $C^{19}H^{20}Az^2O^4$

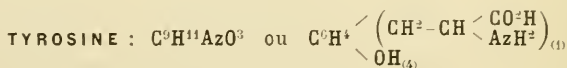
Lorsqu'on mélange de l'acide benzoïque ou du toluène à la nourriture des poules, on retrouve dans leurs excréments non de l'acide hippurique, mais de l'acide ornithurique qui provient de l'union avec perte d'eau de l'acide benzoïque à une base mixte l'*ornithine*, qui paraît être un acide diamido-valérique. (*Jaffé*) :



L'acide ornithurique cristallise en fines aiguilles très peu solubles dans l'eau, même à chaud, assez solubles dans l'alcool bouillant. Il fond à 182°. Il est monobasique et rougit le tournesol.

Lorsqu'on fait bouillir quelques heures cet acide avec de l'acide chlorhydrique, on le dédouble en ornithine et acide benzoïque.

Ornithine. — C'est une base solide, déliquescente, faiblement alcaline et caustique, d'une odeur désagréable. Elle dissout les oxydes de cuivre et d'argent et rougit à l'air. Son *chlorhydrate* répond à la formule $(C^5H^{12}Az^2O^2)^2, 3HCl$. Son chloroplatinate n'a pu être préparé.



La tyrosine fut découverte par Liebig en fondant la caséine avec de la potasse. Elle se produit, ainsi que la leucine, lorsqu'on chauffe longtemps la caséine, la fibrine, l'albumine etc., avec de l'acide sulfurique étendu. Elle accompagne la leucine, dans la rate, le pancréas, le foie, le sang des veines sus-hépatiques et les produits de digestion trypsique. On l'a signalée chez les arthropodes et dans la cochenille.

On prépare généralement la tyrosine en faisant bouillir 1 partie de corne râpée avec 2 p. d'un mélange de 1 vol. SO^4H^2 et 4,5 vol. d'eau, en renouvelant celle-ci à mesure qu'elle s'évapore. Après 16 à 18 heures,

on étend d'eau, on alcalinise par la chaux, on filtre, évapore les liqueurs et neutralise par l'acide sulfurique : il se fait peu à peu un précipité qui contient la tyrosine. On le traite par une lessive de soude, on chauffe et filtre. Au bout de 1 à 2 jours : on précipite la chaux par l'acide oxalique, on filtre encore, on sature par de l'acide sulfurique et l'on sursature enfin d'acide acétique qui précipite la tyrosine. On la fait cristalliser en la redissolvant dans l'ammoniaque et laissant évaporer lentement à l'air. Cent parties de corne donnent 1 partie de tyrosine : 100 parties de fibrine ou d'albumine en fournissent $3^{g},2$.



Fig. 28. — Tyrosine.

La tyrosine cristallise de sa solution ammoniacale en aiguilles soyeuses (fig. 28) solubles dans 1900 p. d'eau froide et 150 d'eau bouillante.

Elle s'unit indifféremment aux acides et aux bases. Ses solutions ne précipitent pas par les acétates de plomb, mais seulement par l'acétate ammoniacal. Oxydée par le bichromate de potassium et l'acide sulfurique, la tyrosine donne les acides cyanhydrique, benzoïque, acétique et formique. Fondue avec de la potasse, elle se dédouble en acide paraoxybenzoïque, acide acétique et ammoniaque.

La synthèse de la tyrosine par réduction de la paranitrophénylalanine ne laisse aucun doute sur sa constitution $C^6H^4 \left\{ \begin{array}{l} [CH^2 - CH(AzH^2)(CO^2H)]_1 \\ OH_4 \end{array} \right.$.

La solution aqueuse de tyrosine précipite par le réactif de Millon : la liqueur devient rouge foncé à chaud. Cette réaction, extrêmement sensible, se produit aussi avec les tyrosamines (p. 238) et beaucoup de matières albuminoïdes dans la constitution desquelles entre la tyrosine.

La tyrosine, mouillée de quelques gouttes d'acide sulfurique fort, se dissout lorsqu'on chauffe un peu ; si l'on ajoute alors du carbonate de baryte jusqu'à neutralisation, qu'on fasse bouillir, filtre et ajoute à la liqueur du perchlorure de fer étendu, on obtient une belle coloration violette. (*Piria*).

Additionnées d'un peu de chlorure d'or et d'une trace d'acide formique, les solutions de tyrosine, même étendues, se colorent en beau violet.

A l'ébullition la tyrosine chasse l'acide carbonique des carbonates terreux. Les *tyrosinates* sont assez solubles : celui d'ammoniaque est dissociable par l'évaporation.

Le *chlorhydrate de tyrosine* $C^9H^{11}AzO^3,HCl$ est cristallisé, très acide, et dissociable par l'eau. Son *chloroplatinate* est déliquescent.

On connaît un isomère de la tyrosine, la ratanhine $C^{10}H^{13}AzO^3$, retirée du ratanhia. Il existe certainement dans l'économie les tyrosines $C^8H^9AzO^3$ et $C^{10}H^{13}AzO^3$, si l'on en juge par les tyrosamines que j'ai découvertes et qui en dérivent par perte de CO^2.

ACIDE KYNURÉNIQUE : $C^{10}H^7AzO^3 + H^2O$

Cet acide a été retiré par Liebig de l'urine de chien : on traite cette urine par le 10[e] de son vol. d'acide chlorhydrique concentré et l'on précipite par de l'acide phosphotungstique. Le précipité lavé est mis à bouillir avec de l'hydrate de baryte ; il se fait un sel de baryum soluble bien cristallisé dont l'acide sulfurique sépare la baryte et met l'acide kynurénique en liberté.

Il cristallise en aiguilles soyeuses, solubles dans l'eau. Distillé avec de la poudre de zinc, il donne de la quinoléine. Vers 250°, il se dédouble en oxyquinoléine, ou kynurine, et acide carbonique :



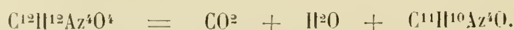
$$C^{10}H^7AzO^3 = C^9H^6(OH)Az + CO^2,$$

cette réaction doit faire envisager ce corps comme un *acide oxyquinoléine-carbonique* $C^9H^5Az(CO^2H)(OH)$.

Il est possible que cet acide soit résorbé dans l'intestin où il se formerait sous l'influence des réactions putréfactives [1].

ACIDE UROCANIQUE : $C^{12}H^{12}Az^4O^4 + 4H^2O$

Il a été rencontré accidentellement par Jaffé dans l'urine de chiens bien portants. L'extrait de ces urines est repris par l'alcool bouillant, la solution alcoolique est distillée ; le nouveau résidu, additionné d'acide sulfurique, est traité alors par l'éther ; on obtient une bouillie cristalline d'un sulfate qu'on lave à l'eau froide et qu'on décompose par la baryte tant qu'il y a précipitation. En filtrant et évaporant, l'acide mis en liberté cristallise en aiguilles presque insolubles dans l'eau froide, fusibles à 212° en se dédoublant et donnant une base énergique, l'*urocanine* $C^{11}H^{10}Az^4O$.



$$C^{12}H^{12}Az^4O^4 = CO^2 + H^2O + C^{11}H^{10}Az^4O.$$

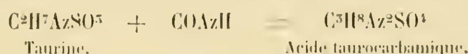
(1) *Pfluger's Arch.*, XLIII, 384.

L'*urocanine* est fortement alcaline, incristallisable, fluorescente, verdâtre. Son *chloroplatinate* se précipite à l'état amorphe, mais il devient cristallin.

L'acide urocanique s'unit aux acides et aux bases.

ACIDES URAMIQUES

Ces acides dérivent de l'union directe, ou avec élimination d'eau, des éléments de la carbimide COAzH (*urée moins* AzH^3) aux acides amidés tels que le glycocolle, la sarcosine, la taurine, etc. :



$$C^2H^7AzSO^3 + COAzH = C^3H^8Az^2SO^4$$

Taurine. — Acide taurocarbamique.

L'*acide méthylhydantoïnique* ou *sarcosine-carbamique* $C^4H^8Az^2O^3$ apparaît dans l'urine après l'ingestion de la sarcosine $C^3H^7AzO^2$; l'acide *tauro-carbamique* $C^3H^8Az^2SO^4$, après celle de la taurine; l'acide *uramido-benzoïque* $C^8H^8Az^2O^3$, lorsqu'on ingère de l'acide amido-benzoïque; l'acide *tyrosine-hydantoïnique* $C^{10}H^{10}Az^2O^3$ après saturation de l'organisme des herbivores par la tyrosine :



$$C^9H^{11}AzO^3 + COAzH = C^{10}H^{10}Az^2O^3 + H^2O$$

Tyrosine. — Carbimide. — Acide tyrosine-hydantoïnique.

ACIDE INOSIQUE

Lorsqu'on prépare la créatine par le procédé donné par Liebig, et qu'on précipite par l'alcool les eaux mères d'où la créatine s'est déposée, on obtient un mélange cristallisé d'inosate de potassium et d'inosate de baryum. On le transforme entièrement en inosate barytique en le redissolvant et ajoutant un petit excès de chlorure de baryum. On fait recristalliser ce sel et on le décompose par l'acide sulfurique. L'acide inosique mis en liberté forme une masse amorphe très soluble dans l'eau, à peine dans l'alcool. Il répond à la formule $C^{10}H^{14}Az^4O^{11}$.

La chair de poulet donne $0^{gr},005$ pour 100 d'inosate barytique; celle de canard $0^{gr},026$, celle de lapin $0^{gr},014$; la chair d'homme, de pigeon, de raie ne contiennent pas d'acide inosique.

Limpricht a retiré de la chair des poissons des acides qui sont analogues à l'acide précédent. Ce sont les *acides protiques* : dans la chair de hareng, l'acide $C^{15}H^{19}Az^5O^{14}$, dans celle de l'orphie l'acide $C^{10}H^{16}Az^4O^{11}$. On les précipite par un acide minéral des eaux mères de la créatine.

ACIDE CARNIQUE : $C^{10}H^{15}Az^3O^5$

Ce corps existe, dans les muscles, en combinaison avec l'acide phosphorique. Les phosphocarnates de calcium ou de baryum sont solubles. Ils se décomposent à l'ébullition en acide phosphorique et acide carnique. L'acide carnique forme aussi une combinaison ferrique presque insoluble qui permet de l'isoler de l'extrait de viande. Traitée par la baryte cette combinaison donne le carnate de baryte dont on sépare l'acide carnique.

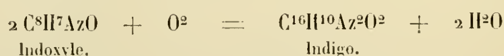
La combinaison ferrique de l'acide carnique est soluble dans les alcalis. C'est la *carniferrine* dont le sulfure d'ammonium ne précipite que très lentement le fer.

L'acide carnique ressemble par ses propriétés à l'antipeptone. Il se forme durant la digestion pancréatique[1].

ACIDES INDOXYLSULFURIQUE ET SCATOXYLSULFURIQUE — INDOL — SCATOL

Acide indoxylsulfurique $C^8H^7AzSO^4$. — Baumann a démontré que la matière qui dans les urines ordinaires est apte à donner de l'indigo n'était pas l'*indican* (de Schunck), mais bien l'acide indoxylsulfurique. Nous avons dit (*Cours de chimie*, t. II, p. 658) ce qu'est l'indol C^8H^7Az. Il existe dans les matières fécales d'où il pénètre par absorption intestinale dans le sang pour s'y transformer en indoxyle $C^8H^6(OH)Az$ qui, s'unissant à son tour à l'acide sulfurique naissant dérivé de l'oxydation des albuminoïdes, passe enfin à l'état d'indoxylsulfate de potasse $SO^2 \begin{cases} OK \\ O\cdot C^8H^5(OH)Az \end{cases}$ que l'on retrouve dans les urines.

Ce sel, sous l'influence des acides et de l'eau, se dédouble à l'ébullition en indoxyle et sulfate acide de potasse; l'indoxyle se sépare sous forme de gouttelettes oléagineuses qui bientôt se polymérisent, s'oxydent et donnent l'indigo. On a en effet, même à l'air :



$$\underset{\text{Indoxyle.}}{2\,C^8H^7AzO} + O^2 = \underset{\text{Indigo.}}{C^{16}H^{10}Az^2O^2} + 2\,H^2O$$

(*Cours de chimie*, t. II, p 665). L'acide nitrique produit la même réaction dans les urines.

Indol C^8H^7Az. — L'indol lui-même se forme dans l'économie durant la digestion pancréatique des albuminoïdes et par fermentation fécale de ces matières. Un grand nombre de bacilles virulents, entre autres ceux du choléra, de la gangrène et du tétanos, donnent aussi de

(1) *Bull. Soc. chim.*, (3), t. XIV, p. 343.

l'indol. Les injections sous-cutanées d'indol élèvent le taux de l'indican urinaire. Toutes les causes qui prolongent le séjour des aliments albuminoïdes dans l'intestin augmentent l'indol et l'acide indoxylsulfurique des urines. Avec l'alcool et l'acide nitreux, l'indol donne une réaction rouge foncé; avec l'acide nitreux il se fait un précipité volumineux d'aiguilles.

Acide scatoxylsulfurique $C^9H^9AzSO^4$. — C'est un corps homologue du précédent. Il paraît se former semblablement, grâce au scatol C^9H^9Az des excréments, et à la digestion pancréatique. En passant dans le sang, il s'y transforme en scatoxyle et acide scatoxylsulfurique. En effet, si l'on administre le scatol aux animaux par voie hypodermique ou toute autre, l'acide scatoxylsulfurique augmente proportionnellement dans les urines.

Le *scatol* ou méthylindol $C^8H^6(CH^3)Az$ est un corps cristallin, brillant, d'une forte odeur fécale (*Cours de chimie*, t. II, p. 660). L'acide nitrique fumant donne dans ses solutions un précipité blanc caséeux qui le distingue de l'indol. Sa solution chlorhydrique précipite par l'acide picrique.

On peut dans certains cas trouver dans les urines des acides indoxyl- et scatoxylglycuroniques.

DIX-NEUVIÈME LEÇON

PRINCIPES NON AZOTÉS DE L'ÉCONOMIE ANIMALE

Les principes ternaires non azotés de l'économie animale sont :

1° *Les hydrates de carbone* et leurs dérivés hydrogénés, substances qui jouent en général le rôle d'aldéhydes ou d'acétones, quelquefois d'alcools, et dont le *sucre de lait*, le *glycogène*, la *glycose*, sont les représentants les plus connus. Ces corps ont été déjà étudiés (*Cours de chimie*, t. II, p. 221 à 271). Nous nous bornerons ici à les énumérer.

2° *Les corps gras*, éthers de la glycérine formés par l'union à cet alcool tribasique de trois molécules d'acide gras (ou d'acides isologues) avec élimination de trois molécules d'eau. Il faut en rapprocher de nombreux composés analogues, tels que le blanc de baleine, les cires, etc., qui résultent aussi de l'union avec élimination d'eau de divers acides gras à d'autres alcools que la glycérine. Ces corps ont été examinés, *Cours de chimie*, t. II, p. 190 à 207.

3° *Les acides gras* constituent une série de corps homologues des acides formique et acétique dont on trouve de nombreux représentants soit libres, soit plus souvent combinés, dans nos humeurs et dans nos tissus ; tels sont les acides butyrique, valérique, caproïque, médullique, stéarique, margarique, palmitique, etc. Ces derniers entrent plus particulièrement dans la constitution des graisses ordinaires.

Des acides gras on doit rapprocher les acides en $C^nH^{2n-2}O^2$, tels que les acides crotonique, angélique, oléique, etc., plus communs que les précédents dans le règne végétal.

4° *Les acides-alcools* tels que les acides lactique, glycolique, leucique, etc., et leurs isologues. Nous les avons décrits, *Cours de chimie*, t. II, p. 173 et 266. Nous étudierons toutefois ici un de ces acides, l'acide glycuronique.

5° *Les acides bibasiques* : à cette famille appartiennent les acides oxalique, malonique, succinique, sébacique, etc. On trouve t. II, p. 179 et suivantes, les renseignements nécessaires sur cette famille, en particulier sur les acides oxalique et succinique. Il nous restera cependant à faire tout à l'heure l'étude de l'acide mésoxalique.

6° *Les phénols, et les alcools cycliques ou aromatiques*, tels que l'inosite, la cholestérine, l'excrétine, etc. Le phénol ordinaire a été décrit t. II, p. 390; l'inosite, t. II, p. 412. Nous allons parler de la cholestérine. Les détails relatifs au rôle des divers composés phénoliques et aux alcools aromatiques trouveront leur place dans l'étude spéciale des liquides et tissus de l'économie.

Les principes que nous venons d'énumérer s'introduisent par les aliments dans l'économie, ou résultent, ainsi que nous le verrons plus tard, de la destruction, dans le sang et les tissus, de principes plus complexes, substances albuminoïdes ou hydrates de carbone.

A propos de l'étude du fonctionnement chimique de chaque organe, mais surtout dans notre *IVe Partie*, nous essayerons de montrer où se localisent ces divers principes, comment ils se produisent et quel est leur sort.

Il nous suffit ici de présenter une simple vue d'ensemble de ces corps, nous bornant à décrire ceux qui n'ont pas encore été spécialement étudiés au Tome IIe.

HYDRATES DE CARBONE, ALCOOLS ET CORPS ANALOGUES

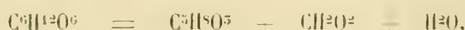
Glycose, $C^6H^{12}O^6,H^2O$ (t. II, p. 230). — Ce sucre cristallise en grains hémisphériques blancs opaques, formés d'aiguilles et de tables à six pans; séchés dans le vide ou à 100°, ces cristaux perdent leur eau de cristallisation.

On rencontre la glycose dans le sang ($0^{gr},10$ environ pour 100), dans le foie, les muscles, l'intestin grêle, où elle provient de la saccharose : elle y est accompagnée de lévulose. On l'a signalée aussi dans l'œuf, le liquide de l'amnios, le thymus.

Les levures transforment la glycose en alcool et acide carbonique : le ferment lactique, en acide lactique $C^3H^6O^3$; le ferment butyrique, *bacillus butylicus* et *bacillus amylobacter*, tous deux anaérobies, en acide butyrique avec dégagement d'acide carbonique et d'hydrogène ; le *micrococcus oblongus*, et peut-être le *mycoderma aceti*, en acide gluconique $C^6H^{12}O^7$; les *citromycètes*, en acide citrique. Il provient pour une bonne partie de la désassimilation des albuminoïdes dans le foie. Il paraît se détruire, partiellement au moins, par fermentation dans l'économie.

Lévulose. $C^6H^{12}O^6$ (t. II, p. 240). — Elle existe presque partout à coté de la glycose ; on la trouve dans l'intestin, les muscles, le sang, et dans certaines urines diabétiques. Elle disparaît moins vite du sang que la glycose.

A chaud l'acide sulfurique la change en acide lévulinique (ou acétopropionique) $C^5H^8O^3$ et en acide formique CH^2O^2 (*Tollens*) :



$$C^6H^{12}O^6 = C^5H^8O^3 + CH^2O^2 + H^2O.$$

Inosite. $C^6H^{12}O^6$ (*Cours de chimie*, t. II, p. 412). — On l'a trouvée dans les muscles, la rate, le pancréas, les testicules, le cerveau, le foie, les pois, les haricots, les feuilles de noyer. Elle peut se rencontrer dans le sang et les urines. L'inosite animale est l'α- inosite qui fond à 217° et n'agit pas sur la lumière polarisée.

Saccharose. $C^{12}H^{22}O^{11}$ (*Ibid.*, t. II, p. 242). — On a constaté des traces accidentelles de ce sucre dans le sang. Injecté dans les veines, il passe directement dans les urines, à moins qu'on ne pousse l'injection dans les veines mésaraïques qui l'obligent à traverser d'abord le foie.

Lactose. $C^{12}H^{22}O^{11} + H^2O$ (*Ibid.*, t. II, p. 246). — On en a signalé de petites quantités dans le sang et les urines au moment de la lactation, quelquefois même chez les animaux qui ne nourrissent pas. On l'a rencontrée dans le gland de chêne, le suc du sapotiller, etc.

L'*actinobacter polymorphus* et le *tryothrix claviformis* transforment la lactose en alcool et acide acétique. Diverses espèces de micrococcus et l'actinobacter du lait lui font subir la fermentation visqueuse

Lorsqu'on chauffe une solution de ce sucre avec de l'acétate de plomb, le liquide, après quelques minutes, se colore en jaune plus ou moins foncé ; si l'on ajoute alors de l'ammoniaque goutte à goutte, la solution passe au rouge, puis devient incolore tandis qu'il se fait un précipité rouge (*Rübner*).

Maltose, $C^{12}H^{22}O^{11}.H^2O$ (*Cours de chimie*, t. II, p. 247). — On en a constaté des traces dans le tube digestif pendant l'assimilation des matières amylacées, ainsi que dans les urines; mais il est rapidement changé en glycose par le suc intestinal. On en aurait trouvé un peu dans le foie. Injecté dans le sang, il est partiellement assimilé, mais il peut passer aussi dans les urines.

Suivant Nasse, le glycogène en disparaissant donnerait du maltose et de l'acide lactique.

L'*aspergillus niger* le transforme en glycose. Il réduit la liqueur cupropotassique

Glycogène, $(C^6H^{10}O^5)^6,H^2O$, (*Ibid.*, t. II, p. 257). — On le trouve dans le foie, le placenta du fœtus et les tissus embryonnaires, dans certaines tumeurs, dans le sang leucémique, la rate, les poumons, les reins, les cellules du cartilage, les globules blancs, les épithéliums des animaux abondamment nourris d'aliments hydrocarbonés, les muscles. Il existe chez les poissons. Il est très répandu chez les invertébrés, surtout dans leurs larves. Le foie des mammifères en contient de 1,5 à 4 pour 100; les muscles 0,4 à 0,8 pour 100. Les glandes, autres que le foie, la rate et les reins, n'en contiennent pas. Il augmente par l'alimentation sucrée, dextrinée ou amylacée. On le trouve aussi dans beaucoup de champignons.

Le glycogène ne réduit pas les solutions alcalines de cuivre même à chaud; il dissout l'oxyde de cuivre hydraté. Le tanin, la chaux, la baryte, l'acétate basique de plomb, le précipitent de ses solutions. Avec l'iodure de potassium, il donne une coloration rouge qui disparaît à chaud et reparaît à froid. Ces deux dernières réactions le distinguent de la dextrine.

Pour séparer et doser le glycogène, on traite par l'eau bouillante les organes qui le contiennent, on filtre les liquides laiteux, on les concentre rapidement à 40° dans le vide, et après refroidissement, on les précipite en ajoutant alternativement de l'acide chlorhydrique et de l'iodure double de mercure et de potassium. La liqueur filtrée est additionnée de 20 fois son volume d'alcool à 95 pour 100 qui précipite le glycogène. On le dose ensuite en le transformant en glycose par ébullition avec les acides (3 pour 100 d'acide chlorhydrique et 97 eau, au bain-marie 3 heures) et titrant avec la liqueur cupropotassique. L'oxydation du glycogène le change en acide glycogénique $C^6H^{12}O^7$ et acide oxalique.

Dextrines, $(C^6H^{10}O^5)^n$ (*Ibid.*, t. II, p. 256). — On les a signalées dans les muscles, le sang, le foie, et dans l'urine diabétique.

Tunicine; cellulose. — La tunicine diffère de la cellulose surtout parce qu'elle est moins facilement convertible en sucre par les acides

étendus. Elle forme l'enveloppe de divers animaux inférieurs (*tuniciers, ascidies, ophrydium, protozoaires*). Virchow l'a signalée dans la rate altérée, et Freund chez les phtisiques [1].

Alcools ; acétone. — L'alcool ordinaire ou éthylique existe en petite quantité dans les urines et le lait (A. Bechamp ; Rajewsky). Bechamp en a extrait du foie et du cerveau frais des animaux. Il provient de la fermentation alcoolique de la glycose dans certaines cellules. Ce fait a été du reste pleinement établi lors du mûrissement des fruits doux. L'alcool se produit aussi lorsque les moisissures, levures, mucors, bacilles butylique ou éthylique, etc., se développent aux dépens des hydrates de carbone.

L'alcool méthylique a été trouvé par Maquenne dans divers végétaux. L'alcool ordinaire par Lechartier et Bellamy dans les fruits doux.

Des traces d'acétone existeraient dans l'urine normale (*Jaksch*), mais surtout dans les cas d'acétonurie. On y reviendra en parlant des urines.

ACIDES ORGANIQUES EXEMPTS D'AZOTE

Acides gras (*Cours de chimie*, t. II, p. 140). — De nombreux acides gras en $C^nH^{2n}O^2$, homologues des acides acétique et formique, se rencontrent en faible quantité *sous forme de savons alcalins*, dans les tissus et les humeurs, en particulier dans le sang et les excrétions glandulaires.

L'acide acétique, $C^2H^4O^2$, et l'acide formique, CH^2O^2, ont été signalés dans le sang, l'urine, le suc musculaire, le pancréas, la rate, la sueur, le premier surtout à la suite de libations alcooliques. L'acide propionique, $C^3H^6O^2$, a été trouvé dans la sueur et l'urine diabétique, dans le sang leucocythémique, les vomissements cholériques ; on a trouvé l'acide butyrique, $C^4H^8O^2$, dans la sueur des pieds, des aisselles, dans le sang, les glandes, les muscles, les selles, les urines. Il est uni à la glycérine dans le beurre. Les acides valérique et caproïque se rencontrent dans le sang, l'urine, les sueurs, surtout chez quelques animaux tels que le mouton. Les glycérides des acides caprylique et caprique existent en faible proportion dans le beurre.

Il est probable que ces acides proviennent du dédoublement avec oxydation simultanée des radicaux entrant dans la constitution des albuminoïdes, aptes eux-mêmes à donner naissance aux acides amidés dont proviennent ces acides :

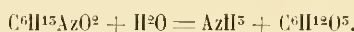


$$\underset{\text{Leucine.}}{C^6H^{13}AzO^2} + 2O = CO^2 + AzH^3 + \underset{\text{Acide valérianique.}}{C^5H^{10}O^2}$$

(1) *Compt. rend.*, XXXVII, 492 et 860. — *Wiener med. Jahresb.*, 1886 ; p. 335.

Les acides gras inférieurs peuvent aussi résulter de l'oxydation des acides gras supérieurs empruntés aux graisses.

Acides-alcools (*Cours de chimie*, t. II, p. 174). — On peut comprendre facilement la formation, aux dépens des albuminoïdes, des acides en $C^nH^{2n}O^3$, homologues de l'acide lactique ou de l'acide leucique. La leucine par exemple, qui provient des albuminoïdes par hydratation, peut donner en perdant AzH^3 et absorbant H^2O, l'acide $C^6H^{12}O^3$ (*acide leucique*)



$$C^6H^{13}AzO^2 + H^2O = AzH^3 + C^6H^{12}O^3.$$

Ces mêmes acides-alcools peuvent aussi résulter (les acides lactiques en particulier) des dédoublements et fermentations des corps hydrocarbonés de l'économie.

L'acide lactique existe sous trois états dans les muscles et les liquides d'exsudation, mais l'acide sarcolactique ou éthylénolactique y prédomine (*Ibid.*, t. II, p. 175). On le trouve dans la plupart des glandes, dans le cerveau, le poumon, le sang, le lait, l'urine, le suc gastrique. Il se forme principalement aux dépens du glycogène, mais une partie paraît aussi provenir des albuminoïdes.

Cet acide est facile à caractériser : si l'on ajoute du perchlorure de fer et du phénol, l'un et l'autre, *en solutions très étendues*, à un lactate ou à de l'acide lactique, on obtient une coloration jaune serin très brillante (*Réaction de Uffelmann*).

L'acide β-oxybutyrique, $CH^3\text{-}CH(OH)\text{-}CH^2\text{-}CO^2H$, n'a été rencontré que dans les urines de quelques diabétiques. Il est vénéneux.

A côté de lui on a souvent signalé l'acide éthyldiacétique $C^6H^{10}O^3$.

Ce sont les seuls acides en $C^nH^{2n}O^3$ signalés dans l'économie.

Acides de la série acrylique, $C^nH^{2n-2}O^2$. — L'acide crotonique normal, $CH^3\text{-}CH{=}CH\text{-}CO^2H$, et l'*acide isocrotonique* de l'huile de croton, son isomère stéréochimique, ont été rencontrés dans les urines des diabétiques. Il faut ajouter l'acide oléique,



$$CH^3-(CH^2)^{13}-CH=CH-CH^2-CO^2H,$$

qui existe dans les graisses, uni à la glycérine (*Ibid.*, t. II, p. 162).

Acides bibasiques, $C^nH^{2n-2}O^4$ (*Ibid.*, t. II, p. 180). — On trouve dans l'économie deux de ces acides : l'acide oxalique et l'acide succinique $C^4H^6O^4$. On peut en rapprocher l'acide mésoxalique, $C^3H^4O^6$.

Acide oxalique, $C^2H^2O^4$. — Il apparaît dans les urines (presque toujours en très faible proportion) au moindre trouble des fonctions respiratoires, digestives ou de la peau ; après l'ingestion de certains aliments, tels que, boissons mousseuses, oseille, café, chocolat, haricots

verts; ou par l'usage d'une alimentation riche en viande. L'oxalate de chaux peut former des concrétions dans les reins et la vessie. On le trouve aussi dans la bile. Il provient surtout de l'oxydation imparfaite des uréides. L'oxalate de chaux accompagne souvent l'acide urique dans les calculs.

Un adulte élimine normalement $0^{gr},025$ d'acide oxalique par jour.

Acide succinique, $C^4H^6O^4$. — Il provient de l'alimentation riche en acide malique et asparagine. On en trouve un peu dans la rate, le thymus, les glandes thyroïdes, le liquide d'hydrocèle. Il résulte en partie des oxydations incomplètes. Les chiens nourris uniquement de graisse et de viande donnent une urine très riche en acide succinique. Il n'est cependant pas certain qu'une partie de l'acide malique de nos aliments se transforme par réduction en acide succinique. Il est plus probable que celui-ci provient des albuminoïdes. Introduit dans l'organisme, l'acide succinique y subit une oxydation complète : on ne le trouve ni dans les urines, ni dans les excréments.

Acide mésoxalique, $C^3H^4O^6$ ou $CO^2H\text{-}C(OH)^2\text{-}CO^2H$. — On a dit (p. 185) dans quelles conditions l'alloxane se dédouble en urée et acide mésoxalique. Cet acide prend aussi naissance par l'action de l'iode sur l'acide amido-malonique $CH(AzH^2)=(CO^2H)^2$. On a :



$$CH(AzH^2)=(CO^2H)^2 + 2H^2O + I^2 = C(OH)^2=(CO^2H)^2 + HI + AzH^4I.$$

Pour le préparer on dissout 5 grammes d'alloxanate de baryum dans 1 litre d'eau à 80°, on fait bouillir 5 minutes, on filtre. Le mésoxalate de baryum cristallise par refroidissement; on le décompose par l'acide sulfurique étendu. La solution concentrée laisse déposer l'acide.

Il forme des cristaux déliquescents, très solubles dans l'alcool, solubles dans l'éther, très acides. Ils fondent à 115° sans perdre d'eau, et répondent à la formule $C^3H^4O^6$. En solution aqueuse cet acide se décompose déjà à 70°-80° en acide oxalique et formique. Il en est de même de ses sels.

Par l'amalgame de sodium l'acide mésoxalique se change en acide tartronique $CO^2H\cdot(CH.OH)\text{-}CO^2H$. Par oxydation il donne des acides carbonique et oxalique.

Les mésoxalates alcalino-terreux, ceux de plomb, et ceux d'argent sont insolubles, blancs, cristallisables.

Acides aromatiques. — Les acides *hippurique*, *hydroparacoumarique et paroxyphénylacétique* peuvent se trouver dans les urines et dans le sang à l'état de sels de potasse. On les a déjà décrits.

Les *acides lithofélique* $C^{20}H^{36}O^4$ et *ellagique* $C^{14}H^6O^8.2H^2O$ ont été trouvés dans les matières fécales de certains animaux.

CORPS GRAS

Ils se rencontrent dans tout l'organisme et particulièrement dans les cellules adipeuses où leur production est *régulière* ; mais l'on trouve des corps gras divers ou, du moins, des corps solubles dans l'éther et plus ou moins analogues aux graisses, quelquefois des corps gras azotés, dans les cellules en voie de dégénérescence ou de vieillissement. Il n'est pas d'humeur ou de tissu qui ne contienne une trace de corps gras, depuis 1 pour 1000 comme dans la sueur, jusqu'à 830 pour 1000 dans le tissu adipeux et 960 pour 1000 dans la moelle des os.

La constitution des graisses a été étudiée (*Cours de chimie*, t. II, p. 204). On sait qu'elles sont des mélanges d'éthers neutres de la glycérine principalement formés par les acides stéarique, margarique et oléique, auxquels il faut ajouter, comme acides accessoires, les acides butyrique, valérique, caproïque et caprique.

Les cellules en voie de dégénérescence, la moelle osseuse, les glandes sébacées et cérumineuses, les nerfs, le chyle, le lait, le sang, le foie, etc. contiennent des corps gras spéciaux sur la nature desquels nous reviendrons en étudiant les diverses glandes, tissus et humeurs. Nous verrons aussi dans notre *IVe Partie* que les graisses normales proviennent surtout du dédoublement anaérobie des hydrates de carbone de l'alimentation, et que les graisses anormales des cellules en voie de dégénérescence résultent plus particulièrement du dédoublement des albuminoïdes sans intervention de réactions oxydantes.

CHOLESTÉRINES ET CORPS ANALOGUES

La cholestérine ordinaire, découverte par Conradi en 1775, analysée par Chevreul, forme souvent des calculs biliaires. On l'a signalée pour la première fois dans le cerveau, le sang, le jaune d'œuf, le pus, les épanchements pathologiques, le gluten, les graines de céréales, les amandes, la carotte, le lupin, les pois. Elle accompagne la lécithine dans les cellules et graines en voie de germination. Elle paraît représenter un produit de désassimilation de la substance nerveuse.

On prépare la cholestérine ordinaire en pulvérisant les calculs biliaires légers, les épuisant par un peu de potasse étendue pour enlever les corps gras, et faisant cristalliser le résidu dans l'éther.

Il paraît exister plusieurs cholestérines animales qui s'accompagnent les unes les autres [1]. La plus commune répondrait à la formule $C^{26}H^{44}O + H^2O$. Elle est mélangée de $C^{25}H^{42}O$ et $C^{27}H^{46}O$ [2].

[1] Reinitzer. *Mon. f. Chem.*, t. IX, 421 et *Bull. Soc. chim.*, (3), t. II, p. 766.
[2] D'après Latschinoff et Walitsky, la cholestérine animale se rapprocherait des hydrates

La cholestérine la plus abondante, $C^{26}H^{44}O,H^2O$, se présente sous forme de lamelles rectangulaires obliques, brillantes, légères, douces au toucher, cristallisant avec une molécule d'eau qu'elle perd à 100°. Elle est insoluble dans l'eau; elle se dissout dans 8 à 9 parties d'alcool chaud et 3,7 parties d'éther. Elle est soluble dans l'acide acétique cristallisable. Elle fond à 157°. Vers 350° elle se sublime en se décomposant. Elle est lévogyre $[\alpha]_D = -34°$.

Elle s'unit aux acides à chaud pour former des éthers. On connaît l'acétate, le benzoate de cholestérine, le chlorure de cholestéryle $C^{26}H^{43}Cl$.

L'acide sulfurique la transforme en hydrocarbures divers, les *cholestérilènes* $C^{26}H^{42}$. L'acide concentré colore en brun la cholestérine; ce mélange acide agité avec du chloroforme lui cède une matière d'un jaune rougeâtre qui vire au rouge et au violet à l'air. En présence de l'iode il se fait successivement du violet, du bleu, du vert et du rouge. Si on laisse tomber goutte à goutte de l'acide sulfurique concentré dans une solution froide et saturée de cholestérine dans l'acide acétique, la liqueur se colore en rouge fugace, puis en bleu persistant. L'acide chlorhydrique concentré mêlé d'un peu de Fe^2Cl^6 la colore en bleu violacé (*Schiff*).

Par l'acide azotique concentré elle donne de la nitrocholestérine, corps amorphe jaunâtre, et un acide fixe de même couleur, l'*acide cholestérique* $C^8H^{10}O^5$.

A côté de cette substance, le suint de la laine de mouton contient l'*isocholestérine* ([1]), fusible à 138°, dextrogyre, cristallisable en fines aiguilles; $[\alpha]_D = +60°$.

La *paracholestérine* est un second isomère qu'on a retiré d'un champignon, l'*ethalium septicum* ([2]). Elle est lévogyre et fond à 134°; $[\alpha]_D = -28°$.

A côté de ces cholestérines il faut citer des corps isologues : le *cupréol* $C^{20}H^{34}O + H^2O$, fusible à 140°, sorte de cire extraite des *quinquinas cuprea*; le *cinchol*, fusible à 139°, de même formule, matière cireuse cristallisée des cinchonas ordinaires; le *quebrachol*, $C^{20}H^{34}O,H^2O$ ([3]) qui est analogue; la *phytostérine* $C^{26}H^{44}O + H^2O$ des fèves de Calabar; l'*ergostérine*, $C^{27}H^{40}O,H^2O$, découverte par Tanret dans l'ergot de seigle ([4]). Elle est anhydre lorsqu'elle cristallise de l'éther bouillant.

de terpène; ils lui donnent la formule $(C^5H^8)^5,H^2O$. *Bull. Soc. chim.*, t. XXVII, 262, 456, 554.

([1]) *Bull. Soc. chim.*, (2), t. XXXVIII; p. 365 et XLVII, p. 803 et 909; t. XLV, p. 851, t. XXXIV; p. 527.

([2]) *Liebig's Ann.*, CCVII, 229.

([3]) Hesse, *Liebig's Ann.*, CCXI, 249.

([4]) *Compt. rend.*, t. 108, p. 98.

Elle est lévogyre; $[\alpha] = -114^{\circ}$. Elle se colore à l'air lentement et devient odorante. Elle donne la réaction de Schiff.

Citons encore le *lupeol* $C^{26}H^{42}O$, de la graine de lupin (1); l'*homocholestérine* des fleurs de chrysanthèmes (*Zucco*); le *phasol*; enfin les cholestérines des moisissures penicilinms, mucors, levures, qui paraissent se rapprocher de l'ergostérine (*E. Gérard*) (2).

Le rôle de ces cholestérines est encore obscur; ce sont des produits d'élimination. La cholestérine ordinaire augmente dans l'économie lorsque les phénomènes d'oxydation se ralentissent, chez les vieillards, les sédentaires, les animaux hibernants. Alors qu'on trouve par litre dans le sang de la carotide seulement $0^{gr},967$ de cholestérine, celui de la jugulaire en contient 1,545 (*Flint*). La cholestérine qui se forme ainsi dans le cerveau, s'échappe par la bile.

Excrétine. — Cette substance, qui paraît avoir la plus grande analogie avec les cholestérines, a été retirée des matières fécales par W. Marcet. Les excréments humains traités par l'alcool absolu chaud donnent une solution qui dépose un acide gras fusible à 75°, l'*acide excrétoléique*. Le liquide froid filtré, traité par un lait de chaux, donne un précipité brun qui, repris par l'éther, lui cède une matière qui cristallise. C'est l'*excrétine*. On en retire 8 grammes de 50 kilos d'excréments frais. Marcet lui avait attribué la formule $C^{78}H^{156}SO^{2}$, mais Hinterberger ayant reconnu que le soufre n'y était contenu qu'accidentellement, donne à l'excrétine la formule plus simple $C^{20}H^{36}O$.

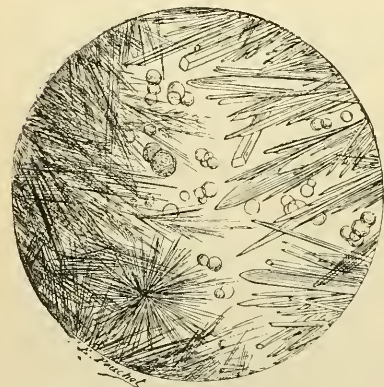


Fig. 29.
Stercorine avec quelques globules gras.

Elle cristallise de l'éther et de l'alcool en longues aiguilles, et de l'acide acétique cristallisable en petites sphères. Elle fond de 92° à 96°.

Stercorine. — La stercorine paraît provenir de la transformation que les fermentations intestinales font subir à la cholestérine. On l'extrait des matières fécales en les séchant, les reprenant par l'éther chaud, laissant séjourner cette solution sur du noir animal, distillant l'éther et chauffant le résidu à 100° avec de la lessive de soude qui dissout les corps gras. On étend alors avec de l'eau, on filtre, on

(1) Likiernik, *Berichte chem. Gesell.*, XXIV, 183.
(2) *Compt. rend.*, t. CXIV, 1544.

évapore, enfin on reprend par l'éther, qui laisse se séparer la stercorine par évaporation.

Elle cristallise en aiguilles transparentes déliées (fig. 29). Elle est neutre, incolore, soluble dans l'éther et l'alcool chaud. Les alcalis caustiques ne la saponifient pas. L'acide sulfurique concentré la colore en rouge.

ACIDE GLYCURONIQUE : $C^6H^{10}O^7$ ET SES DÉRIVÉS

La glycose, qui se produit dans l'économie, tend sans cesse à disparaître en se transformant en acides divers, malonique, tartronique, oxalique, etc., dont les radicaux copulés avec l'urée donnent des corps de la série urique, tandis qu'une plus grande partie encore s'oxyde sous forme d'acide carbonique et d'eau ou se change en graisses. Mais lorsqu'on fait absorber aux animaux un certain nombre de produits, tels que les phénols, phénétols, camphres, chlorals, chloroforme, etc., qui *tous ont la propriété d'arrêter le mouvement nutritif et la destruction par oxydation des principes des tissus*, on voit apparaître dans les urines, unis à la potasse, une série d'acides provenant de la soudure de ces composés, aromatiques ou non, à un radical emprunté à un acide remarquable, l'acide glycuronique, $C^6H^{10}O^7$ qui représente la glycose où un atome d'oxygène O est venu remplacer deux atomes H^2.

Les acides glycuroniques conjugués se dédoublent sous l'influence des réactifs hydratants et redonnent d'une part l'acide glycuronique, de l'autre le corps aromatique qui était venu se conjuguer à lui. Ainsi :



$$C^{16}H^{24}O^8 + H^2O = C^{10}H^{16}O^2 + C^6H^{10}O^7$$

Ac. camphoglycuronique. Camphorol. Ac. glycuronique.

Ces dérivés glycuroniques sont donc de tous points comparables à des glycosides et se dédoublent sous les mêmes influences, en donnant, non de la glycose, mais de l'acide glycuronique $C^6H^{10}O^7$ qui en dérive par remplacement de H^2 par O.

Ces acides complexes réduisent tous la liqueur cupropotassique comme la glycose elle-même. Nous ne décrirons ici que les plus importants.

Acide camphoglycuronique. — Cet acide existe sous deux modifications dans l'urine des chiens à qui l'on a administré du camphre (*Wiedemann*). Pour l'obtenir on précipite ces urines par le sous-acétate de plomb, on décompose le précipité par du carbonate d'ammoniaque et l'on chauffe la liqueur avec de la baryte tant qu'il se dégage de l'ammoniaque. La liqueur privée de baryte par CO^2 est filtrée, concentrée et reprise par l'alcool qui laisse le glycuronate de baryum. On ajoute beaucoup d'eau, on filtre et l'on évapore avec un excès d'hydrate

de baryte. Il se fait des sels basiques faciles à laver, qu'on décompose enfin par l'acide sulfurique. On obtient ainsi deux acides isomères :

L'acide *α-camphoglycuronique* forme de petites lamelles agglomérées en mamelons, incolores, solubles dans 16 p. d'eau froide, et dans l'alcool, fusibles vers 128°. Il ne réduit pas directement les sels cupriques. Sa solution aqueuse a pour pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -32°,85$.

L'acide *β-camphoglycuronique* est amorphe et fusible à 100°.

Ces deux corps se dédoublent sous l'influence des acides minéraux étendus en camphorol et acide glycuronique comme il est dit plus haut.

Acide urochloralique ou chloralglycuronique. $C^8H^{11}Cl^3O^7$. — Cet acide se trouve dans l'urine des malades auxquels on a administré le chloral (*Musculus* et *Von Mering*). Ses *sels alcalins* réduisent la liqueur cupropotassique. Par une longue ébullition avec les acides étendus, il se dédouble en alcool trichloré et acide glycuronique :

$$\underset{\text{Acide urochloralique.}}{C^8H^{11}Cl^3O^7} + H^2O = \underset{\text{Alcool trichloré.}}{C^2H^3Cl^3O} + \underset{\text{Ac. glycuronique.}}{C^6H^{10}O^7}$$

On connaît aussi un acide *urobutylchloralique* qu'on obtient de même avec le butylchloral.

Acides phénol- et naphtolglycuroniques. — Le phénol ordinaire, et les naphtols, lorsqu'on les ingère, passent dans l'économie à l'état d'acides phénol- ou naphtolglycuroniques. On connaît les α- et β- dérivés de ces derniers; ils répondent à la formule $C^{16}H^{16}O^7,2H^2O$ (¹).

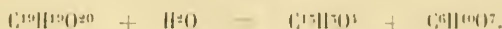
Acide glycuronique. $C^6H^{10}O^7$. — On le trouve dans les urines après la chloroformisation ou après la section des nerfs du rein. Pour l'obtenir, on fait bouillir longtemps une solution renfermant pour 100 parties d'eau, 8 d'acide camphoglycuronique et 5 d'acide chlorhydrique; on enlève de temps à autre, en agitant avec de l'éther, le camphorol formé; le liquide brunit et se décompose en partie; on le neutralise par du carbonate de plomb, on concentre dans le vide et précipite par l'alcool. En décomposant ce précipité plombique par H^2S, on obtient l'acide glycuronique et son anhydride $C^6H^8O^6$.

L'acide glycuronique se présente en cristaux déliquescents très solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool, dextrogyres, réduisant la liqueur cupropotassique et le nitrate d'argent ammoniacal. Il est donc à la fois acide et aldéhyde. Ses sels sont amorphes. Le glycuronate de baryum répond à la formule $(C^6H^9O^7)^2Ba$.

Lorsqu'on oxyde l'acide glycuronique par le brome aqueux, on le transforme en acide saccharique, réaction qui suffit à établir sa constitution $CHO-(CH.OH)^4-CO^2H$.

(¹) *Bull. Soc. chim.*, t. XLVI, p. 878.

L'acide euxanthique se dédouble, quand on le chauffe à 140° avec de l'acide sulfurique à 2 pour 100, en euxanthine et acide glycuronique [1] :

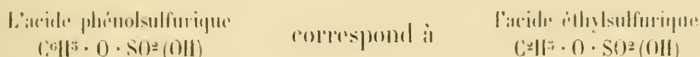


$$C^{19}H^{16}O^{10} + H^2O = C^{13}H^8O^4 + C^6H^{10}O^7.$$

Les réducteurs donnent avec l'acide glycuronique une lactone de goût sucré $C^6H^{10}O^6$.

ACIDE PHÉNOLSULFURIQUE : $C^6H^6SO^4$. - PHÉNOL
ACIDE CRÉSOLSULFURIQUE : $C^7H^8SO^4$. - CRÉSOL

Il ne faut pas confondre les acides phénol- ou crésolsulfuriques avec leurs isomères, les acides phénol- ou crésolsulfonés :



L'acide phénolsulfurique $C^6H^5 \cdot O \cdot SO^2(OH)$ correspond à l'acide éthylsulfurique $C^2H^5 \cdot O \cdot SO^2(OH)$

un atome d'hydrogène de cet acide sulfurique est remplacé dans ces dérivés par le phényle C^6H^5 ou l'éthyle C^2H^5.

Contrairement aux acides sulfonés, qui sont très stables, les acides phénolsulfuriques se dédoublent avec la plus grande facilité en phénol et acide sulfurique par leur simple ébullition avec l'eau, surtout acidulée :



$$C^6H^5 \cdot O \cdot SO^2(OH) + H^2O = C^6H^5(OH) + (HO)SO^2(OH.)$$

Acide phénolsulfurique $SO^2\begin{smallmatrix}\diagup OH \\ \diagdown OC^6H^5\end{smallmatrix}$ — L'acide phénolsulfurique libre n'est pas stable : mais Baumann a retiré directement son sel de potassium de l'urine de cheval et de l'urine humaine. C'est cet acide qui, lorsqu'on distille les urines acidifiées, se transforme en phénol et sulfate acide de potasse. Baumann a fait la synthèse du phénylsulfate de potassium en faisant réagir le pyrosulfate de potassium sur un phénate alcalin en solution aqueuse.

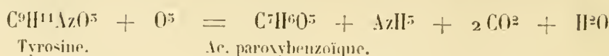
Acide crésolsulfurique $SO^2\begin{smallmatrix}\diagup OH \\ \diagdown OC^6H^4(CH^3)\end{smallmatrix}$ — Le sel de potasse de cet acide, de même constitution que le précédent, se rencontre à côté de lui dans les urines, mais il y est moins abondant. Il a même instabilité, mêmes propriétés générales, et se décompose en sulfate acide de potasse et paracrésol accompagné d'un peu d'ortho-crésol.

Depuis longtemps Staedeler avait retiré ces phénols des urines ; il avait donné le nom d'*acide taurylique* à leur combinaison sulfurée.

Baumann pense que ces corps proviennent eux-mêmes de l'oxydation

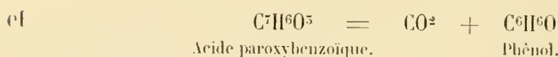
[1] *Bull. Soc. chim.*, XLIX, 317.

de la tyrosine, d'où peuvent dériver l'acide paroxybenzoïque et le phénol :



$$C^9H^{11}AzO^3 + O^3 = C^7H^6O^3 + AzH^3 + 2\,CO^2 + H^2O$$

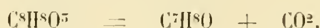
Tyrosine. Ac. paroxybenzoïque.



et $$C^7H^6O^3 = CO^2 + C^6H^6O$$

Acide paroxybenzoïque. Phénol.

De même l'acide paroxyphénylacétique, qui se rattache à une tyrosine homologue, peut donner le paracrésol C^7H^8O :



$$C^8H^8O^3 = C^7H^8O + CO^2.$$

Quant à la tyrosine, elle serait, pour Baumann, d'origine purement intestinale et dériverait de la digestion des albuminoïdes. Sans nier l'absorption intestinale d'une partie de cette substance, nous pensons qu'elle se produit aussi aux dépens des albuminoïdes dans divers points de l'économie, et que la formation des acides phénol- et crésolsulfurique est un phénomène qui accompagne presque partout la désassimilation. Il est vrai que Brieger a démontré que l'ingestion de tyrosine augmente sensiblement l'élimination de ces acides sulfonés par les urines ; mais cette observation ne contredit pas notre thèse.

Le *crésol* et le *phénol* libres se rencontrent dans les fèces normalement, et dans les urines après l'absorption des composés à noyaux benzéniques. Des trois crésols, c'est le para- qui est le plus abondant ; il n'y a qu'une trace des deux autres.

Acide pyrocatéchine-sulfurique $C^6H^6O^5S$ ou $C^6H^4 \begin{matrix} < OH \\ < O \cdot SO^2(OH) \end{matrix}$ — Cet acide existe dans l'urine de cheval, et peut-être dans l'urine humaine, à l'état de sels de potasse à 1 et à 2 atomes de potassium. Le sel $C^6H^4 \begin{matrix} < OK \\ < O \cdot SO^2(OK) \end{matrix}$ cristallise en feuillets brillants se colorant en violet par le perchlorure de fer. C'est surtout à lui que ces urines doivent de foncer à l'air. Il réduit la solution cupropotassique.

Pyrocatéchine. — Cette substance a été signalée dans le liquide céphalorachidien des ventricules du cerveau et de la moelle.

ACIDES PAROXYPHÉNYLACÉTIQUE : $C^8H^8O^3$ ET OXYPHÉNYLPROPIONIQUE : $C^9H^{10}O^3$

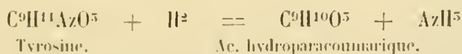
L'*acide paroxyphénylacétique* $C^6H^4 \begin{matrix} < OH_1 \\ < (CH^2-CO^2H)_4 \end{matrix}$ se prépare artificiellement par l'action de l'acide azoteux sur l'acide *paramidophénylacétique*. On l'a rencontré dans les produits de la putréfaction. D'après Baumann, il se trouve aussi en petite quantité dans l'urine humaine (1 gramme pour 50 litres). Il provient certainement de l'oxydation des

tyrosines. Pour l'extraire, 50 litres d'urine sont réduits à 3 litres à basse température et épuisés par l'éther. Celui-ci est évaporé, l'extrait filtré étant repris par de l'éther pur, laisse un résidu huileux brun qu'on traite par l'eau. A la liqueur aqueuse on ajoute de l'acétate de plomb pour précipiter des impuretés, on sature presque par l'ammoniaque et l'on précipite par le sous-acétate plombique. Ce précipité est lavé et décomposé par H^2S; la liqueur filtrée et concentrée est reprise encore par l'éther. Ce dissolvant laisse par évaporation spontanée un résidu qui ne tarde pas à cristalliser; c'est l'acide oxyphénylacétique. On en obtient ainsi environ 1 gramme. C'est un homologue supérieur de l'acide salicylique.

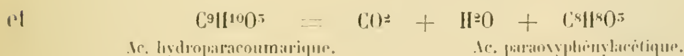
L'acide paroxyphénylacétique est assez soluble dans l'eau, dans l'alcool, l'éther et la benzine. Il fond à 148°. Il est monobasique. Son sel de calcium, très soluble $(C^8H^7O^3)^2Ca + 4H^2O$, fournit du paracrésol $C^6H^4(OH)_1(CH^3)_4$ lorsqu'on le distille avec de la chaux sodée.

L'*acide paroxyphénylpropionique* $C^6H^4 \begin{cases} OH_1 \\ CH^2(CH^2-CO^2H)_4 \end{cases}$ ou *acide hydroparacoumarique*, fusible à 126°, a été une fois rencontré par Baumann dans les urines normales à côté du précédent.

Ces deux acides se rattachent à la tyrosine, qui provient elle-même du dédoublement des albuminoïdes soit dans l'intestin, soit dans les tissus :



$$\underset{\text{Tyrosine.}}{C^9H^{11}AzO^3} + H^2 = \underset{\text{Ac. hydroparacoumarique.}}{C^9H^{10}O^3} + AzH^3$$



et $$\underset{\text{Ac. hydroparacoumarique.}}{C^9H^{10}O^3} = CO^2 + H^2O + \underset{\text{Ac. paraoxyphénylacétique.}}{C^8H^8O^3}$$

AUTRES CORPS ORGANIQUES DE L'ÉCONOMIE

Des traces de gaz *méthane* ont été signalées dans le sang par M. Saint-Martin; il y est accompagné d'un peu d'*hydrogène* (Gréhant). On trouve aussi ces gaz dans les produits de la fermentation intestinale mélangés d'azote, d'acide carbonique, et quelquefois d'hydrogènes phosphorés et sulfurés. Nous donnerons dans notre *IVe Partie* la signification de la présence des gaz méthane et hydrogène dans le sang.

DEUXIÈME PARTIE

TISSUS, HUMEURS ET SÉCRÉTIONS

VINGTIÈME LEÇON

TISSUS. — TISSUS MUSCULAIRES.

Nous décrirons dans cette *Deuxième Partie* les *tissus* et les *humeurs* animales. Les phénomènes chimiques qui résultent du conflit des principes qui les composent sont la source immédiate de l'énergie que dépense ou transforme le fonctionnement vital.

Cette *Deuxième Partie* comprendra deux subdivisions :

1° *Tissus.*

2° *Humeurs et sécrétions.*

TISSUS

Les tissus sont les instruments élémentaires de l'organisme. Par leur association, ils concourent à la formation des organes spéciaux chargés eux-mêmes des fonctions proprement dites, telles que la digestion, la respiration, la circulation, les sécrétions, l'innervation, etc. Ils doivent, par conséquent, être étudiés avant d'aborder l'histoire de ces fonctions complexes elles-mêmes.

Tout tissu est formé d'un, et quelquefois, de plusieurs éléments histologiques propres ou prépondérants. Un tissu n'est donc pas une matière homogène; chacun possède une complication de forme, de constitution et de composition chimique que nous révèlent déjà l'observation directe et les essais les plus sommaires d'analyse immédiate. Le microscope nous apprend qu'on peut, en général, dissocier chaque tissu en cellules spéciales ou plastides, formées le plus souvent d'une enveloppe, d'un noyau et d'un protoplasma où naissent, se transforment et réagissent les uns sur les autres ces nombreux *principes définis* que nous venons d'étudier séparément dans notre *Première Partie.*

Dans cette *Seconde Partie*, nous décrirons successivement les tissus musculaires, conjonctifs, élastique, adipeux, cartilagineux, osseux, la peau et ses appendices, le tissu nerveux, les tissus adénoïdes, les tissus et milieux de l'œil.

TISSUS MUSCULAIRES

Les tissus qui, chez l'animal vivant, jouissent de la propriété de se contracter activement peuvent se présenter sous trois formes :

1° *Tissus à fibres striées transversalement et longitudinalement.* Ils forment les muscles de la vie de relation ;

2° *Tissus à fibres ou faisceaux non striés.* Ils constituent les muscles de la vie organique ;

3° *Plasma doué de contractilité*, granuleux, semi-solide. On le trouve dans l'embryon, chez les animaux inférieurs, dans les leucocytes, etc.

Nous étudierons successivement ces trois sortes de tissus contractiles.

MUSCLES ROUGES STRIÉS

Examen histologique. — En examinant, particulièrement sur des animaux à sang froid ou sur des insectes, les muscles soumis à l'action de la volonté pendant la vie, on s'aperçoit qu'ils sont formés par une multitude de faisceaux juxtaposés, visibles à l'œil nu, et séparés par du tissu conjonctif et de la graisse. Chacun de ces faisceaux est constitué par un grand nombre de fibres minces (fig. 30), ressemblant à des cylindres allongés et fusiformes, recouvertes d'une légère membrane transparente, élastique et non contractile, le *sarcolemme aa*, pourvue de loin en loin de noyaux *n*. Cette membrane revêt la fibre musculaire, mais ne se continue pas avec elle aux deux bouts. Cette fibre musculaire, soumise à des tiraillements, à l'action de l'acide chromique, de l'alcool, etc., se divise sous le microscope en fibrilles élémentaires de 0^{mm},001 environ de diamètre et de 30 à 40 mm. de lon-

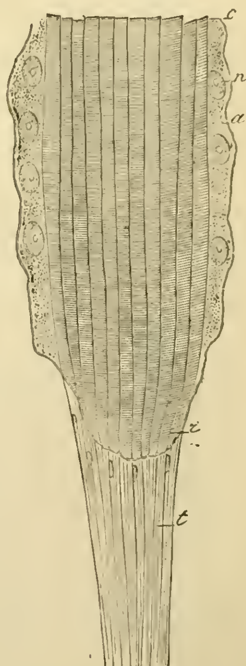


Fig. 30. — Fibre musculaire striée et son sarcolemme (*Ranvier*).

t, tendon ; *r*, terminaison du faisceau musculaire ; *n*, noyaux du sarcolemme. — La fibre est divisée en fibrilles élémentaires longitudinales finement striées transversalement. (50 diam.)

gueur (fig. 31), paraissant enveloppées chacune d'une très mince membranule élastique. Ces fibrilles dernières, vues à un très fort grossissement, sont formées d'une succession de segments alternativement clairs *bb*, et foncés *aa* (fig. 32). Le segment foncé est biréfringent et coupé en son milieu par une légère bande claire; le segment clair est monoréfringent et coupé par une bande obscure dite *de Krause*, qui semble formée d'une membrane fine venant rejoindre la mince membranule enveloppante. L'espace entre ces deux bandes obscures constitue un sarco-élément ou *case musculaire*. Elle est remplie par un plasma épais presque clair et isotrope, contenant comme immergé un prisme obscur biréfringent dit prisme musculaire ou *sarcoprisme*. Les prismes obscurs et les espaces clairs se correspondent dans le faisceau formé par la juxtaposition des fibres contiguës, ce qui donne à toute la fibre musculaire son aspect strié transversalement.

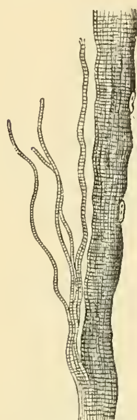


Fig. 31. Fibre musculaire soumise à l'action du bichromate de potasse qui l'a divisée en fibrilles.

Si l'on traite un faisceau musculaire enveloppé de son sarcolemme par l'acide chlorhydrique étendu, on dissout la matière isotrope interposée entre les sarco-éléments et l'on divise ce faisceau en disques perpendiculaires à la longueur (*disques de Bowman*). Cette dernière division paraît artificielle et due à la dissolution, par l'acide minéral, de la substance qui forme les stries claires transversales.

Ces observations microscopiques nous renseignent déjà sur la constitution du muscle; il n'est pas formé, on le voit, d'une matière homogène, puisque nous y trouvons, outre la partie essentiellement contractile, elle-même formée des deux parties claire et obscure, des membranes sarcolemmatiques et interstitielles qui enveloppent ou séparent les fibres l'une de l'autre, du tissu adipeux qui remplit les vides interfibrillaires, des tendons, des vaisseaux, du sang, des nerfs, etc. Mais, la matière fondamentale, la substance contractile, se compose essentiellement des sarcoprismes obscurs, biréfringents, et du plasma monoréfringent des disques clairs qui baigne ces sarcoprismes.



Fig. 32. Fibre musculaire de protée. *a*, *a*, sarco-éléments; *b*, *b*, segments clairs.

Sarcoprismes. — Les *sarcoprismes* n'ont pu être isolés à l'état de pureté. On sait seulement que l'acide chlorhydrique ou la potasse très dilués les gonflent et ne les dissolvent que très difficilement en leur faisant perdre leur double réfraction. La coction leur fait subir le même changement. Ils sont aptes à fixer le picrocarminate d'ammoniaque, ce

que ne font pas les disques translucides. Ils sont formés de *myostroïne*, qui paraît être une nucléine spéciale.

Substance des espaces clairs. Plasma musculaire. — La substance claire qui sépare les sarcoprismes durant la vie possède la consistance d'un sirop épais. Elle est essentiellement altérable ; aussi son obtention présente-t-elle des difficultés que Kühne le premier a pu surmonter. Pour l'isoler, on opère généralement sur les muscles de grenouille : par l'aorte on injecte une solution refroidie d'eau salée à 7 pour 1000 qui enlève la totalité du sang. On congèle ensuite l'animal exsangue à une température de 8 à 10° au-dessous de 0°, on en détache les plus gros muscles avec des ciseaux refroidis, on les broie dans un mortier froid de façon à les transformer en une bouillie neigeuse, et on les soumet, en laissant la masse se réchauffer, à l'action de la presse. Il s'écoule vers 0° un liquide sirupeux, légèrement jaunâtre, un peu opalescent, à réaction faiblement alcaline, c'est le *plasma musculaire*.

Si l'on abandonne ce plasma à lui-même, il se coagule. Un caillot floconneux, un peu rétractile, se sépare d'une liqueur claire, très légèrement jaunâtre, le *sérum musculaire*. Sa réaction est légèrement acide ; mais la coagulation du plasma musculaire et l'acidification de la liqueur ne doivent pas être considérées comme deux phénomènes corrélatifs.

Halliburton a pu préparer le plasma musculaire en partant des muscles de mammifères eux-mêmes : dans les vaisseaux du lapin, il fait passer un courant fortement refroidi d'eau salée à 7 pour 1000 ou de sel ammoniac à 4 pour 100. Puis il procède comme ci-dessus pour l'extraction du plasma.

La coagulation du plasma musculaire rappelant la coagulation du sang par ses apparences extérieures, on a rapproché ces deux phénomènes. On a créé les noms de *plasma* et de *sérum musculaires* par analogie avec le *plasma* et le *sérum sanguins*. On admet que la substance albuminoïde qui se caille dans le muscle que l'on soustrait à la vie générale ne préexistait pas dans le plasma musculaire, mais qu'elle dérive d'une autre substance albuminoïde soluble, comme la fibrine du sang dérive du fibrinogène (p. 92) ; et l'on a traduit cette hypothèse dans les mots. On suppose que dans le plasma musculaire du muscle vivant existe une substance apte à se changer en *myosine* coagulée, le *myosinogène*. Halliburton pense aussi que la transformation du myosinogène en myosine serait produite par l'action d'un ferment soluble, le *myosine-ferment*, répondant au ferment qui coagule le fibrinogène. Toujours d'après cet auteur, le caillot musculaire serait constitué par deux substances albuminoïdes, la *myosine* et le *paramyosinogène* ; la

première formant la partie principale du caillot, la seconde la partie accessoire et soluble.

La myosine est une globuline spéciale (p. 94), insoluble dans l'eau, soluble dans les solutions salines étendues, etc. Elle devient insoluble, comme le fibrinogène et la fibrine, à 56°. Elle est totalement précipitée de ses solutions par le chlorure de sodium ou le sulfate de magnésie, l'un ou l'autre dissous à saturation à la température ordinaire [1].

Le *paramyosinogène* est une globuline coagulable à basse température, température variable suivant l'espèce animale : elle est de 45° chez la grenouille, de 51° chez l'oiseau. Elle diffère encore de la myosine par sa solubilité et sa précipitation plus facile au moyen des sels neutres.

Le sérum musculaire, partie du muscle restée liquide après la coagulation, contient trois substances albuminoïdes : une globuline, la *myoglobuline* coagulable à 63°; une albumine, la *myoalbumine* coagulable à 73°, paraissant identique à la sérumalbumine du sang de l'animal ; enfin une protéose, la *myoprotéose* présentant les propriétés générales des deutéroprotéoses.

Rigidité cadavérique. — Pendant la vie les muscles sont translucides, mous, élastiques, électriquement excitables. Après la mort (plus ou moins vite suivant l'espèce animale, la température, l'état de l'animal), les muscles deviennent durs, rigides, inexcitables électriquement. Cette transformation du muscle accompagne la *rigidité cadavérique*. Elle est ordinairement considérée comme la conséquence de la coagulation du plasma musculaire, et en particulier de la transformation du myosinogène en myosine. Elle est d'ailleurs indépendante de la réaction acide que prennent le plus souvent les muscles après la mort, car elle se produit chez les lapins sacrifiés après un long jeûne, chez lesquels l'acidification des muscles ne se fait pas.

La rapidité de l'apparition du phénomène de la rigidité cadavérique dépend d'un grand nombre de conditions; l'une des plus importantes est la température : lente à se produire entre 10 et 15°, la rigidité apparaît très rapidement vers 40°; elle ne frappe pas les muscles de grenouilles conservés à une température inférieure à 0°.

On a quelquefois dit que la rigidité cadavérique se produit immédiatement chez les grenouilles portées à 40°, chez les mammifères vers 50°,

[1] Halliburton admet que si l'on dissout la myosine dans les solutions salines diluées, elle redevient myosinogène, et que ce myosinogène peut être recoagulé, retransformé en myosine par la dilution. Cette interprétation ne nous semble pas suffisamment établie : jusqu'à preuve du contraire nous admettrons que, comme toutes les globulines, la myosine se dissout dans les solutions salines diluées et précipite par dilution de ces solutions. Halliburton dit encore que la myosine se précipitant par dilution de ses solutions salines, celles-ci s'acidifient, comme s'acidifie le plasma musculaire au moment de la coagulation. Ce dernier fait n'est pas rigoureusement exact : l'acidification du sérum peut n'être que postérieure à la coagulation.

chez les oiseaux à 53°. Vraisemblablement cette sorte de rigidité ne doit pas être assimilée à la rigidité spontanée ; elle correspond peut-être à la coagulation par la chaleur d'une des substances protéiques du muscle.

Les acides déterminent aussi une rigidité brusque de ce tissu. Certaines substances, parmi lesquelles nous signalerons la quinine, la caféine, la digitaline, l'éther, le chloroforme, l'acide cyanhydrique, etc., hâtent et accroissent la rigidité cadavérique.

Elle dure pendant un temps plus ou moins long ; puis finit par disparaître. La cause de cette nouvelle et tardive transformation n'est pas encore bien nettement établie. On admet quelquefois, sans preuves, que, sous l'influence de l'acide lactique qui s'accumule de plus en plus dans le muscle, les substances protéiques précipitées peuvent se redissoudre, permettant à la masse charnue de reprendre ainsi un peu d'élasticité. Il semblerait plutôt, d'après les observations de Brown-Séquard, que le phénomène de la rigidité soit un reste de la vie locale du muscle, dû à une excitation *post mortem* qui disparaît lorsque commence la putréfaction.

PROPRIÉTÉS ET COMPOSITION DE LA CHAIR MUSCULAIRE

Après avoir perdu sa rigidité, le muscle s'assouplit de plus en plus, ainsi que nous venons de le dire, et se transforme en chair musculaire ou *viande* ; puis celle-ci s'attendrit, se ramollit encore grâce à un phénomène de fermentation interne et de peptonisation partielle. C'est ainsi que nous la consommons généralement, après cuisson ([1]). Le tableau suivant, p. 274, donne la composition de la viande ou chair musculaire :

([1]) L'importance de la viande dans l'alimentation nous fait réunir ici en note, ainsi qu'à la page 276 et suivantes, quelques données pratiques :

Analyses de viandes usuelles rapportées à 100 *parties.*

NATURE DES VIANDES	EAU	ALBUMINOÏDES	GRAISSES	MATIÈRES EXTRACTIVES	MATIÈRE MINÉRALE
Bœuf moyen : filet	65,11	17,94	15,55	0,62	0,78
— aloyau	73,48	19,17	5,86	0,11	1,38
Bœuf gras : filet	65,05	19,94	13,97	»	1,14
Veau : gigot	70,30	18,87	9,25	0,44	1,14
Mouton : rognon	78,60	16,56	3,33	0,21	1,31
Porc : jambon	48,71	15,98	34,62	»	0,69
— côtelettes.	43 44	13,37	42,59	»	0,60
Lièvre : cuisses.	74,59	23,14	1,07	»	1,29
Hareng fumé.	47,12	18,97	16,67	»	17,24
Morue fraîche	64,49	21,12	8,51	»	1,24
— salée	18,60	77,90	0,34	0,15	1,51
Saumon	51,89	26,00	11,72	»	9,39
Bœuf fumé.	47,68	27,10	15,35	»	10,59
Jambon fumé.	25,98	23,97	36,48	1,50	10,07

(*D'après Gorup-Besanez.*)

Composition de 1000 parties de chair musculaire.

	MAMMIFÈRES en général	OISEAUX en général	ANIMAUX à sang froid	HOMME	BŒUF (5)	VEAU	PORC	POULET
Eau	745 à 783	717 à 773	790 à 805	730 à 745	775	782	783	773
Matières organiques	208 245	217 263	180 200	220 216	219	211	208	230
Matières minérales	9 12	10 19	10 20	»	12	13	»	»
Matières organiques pour 1000 de muscle frais :								
Myosine	35 à 106	30 à 111	29 à 87	155	175	162	168	165
Substances du stroma (insolubles dans le sel marin)	78 161	88 184	70 121					
Albuminoïdes solubles	29 30	»	19	19	22	26	24	30
Graisses (moyenne)	»	»	1 (1)	25	110 à 150	80	40 à 90	12
Corps gélatinisant par la coction (2)	»	»	25	21	13	16	8	»
Créatine	2	3 à 4	2 à 3	»	»	»	»	»
Corps xanthiques	0,4 à 0,7	0,7 à 1,3	»	»	»	»	»	»
Acide inosique (sel de baryte)	0,1	0,1 0,3	»	»	»	»	»	»
Taurine	0,7 (cheval)	»	1,1	»	»	»	»	»
Inosite	0,03	»	»	»	»	»	»	»
Glycogène (3)	4 à 5	»	2 à 5	»	»	»	»	»
Acide lactique	0,4 à 0,7	»	»	»	»	»	»	»
Matières minérales (4) pour 1000 de muscle frais :								
Acide phosphorique P^2O^5	3,4 à 5,0							
Potasse K^2O	3,0 3,9							
Soude Na^2O	0,4 0,7							
Chaux	0,9 0,18							
Magnésie	0,4 0,43							
Chlore	0,5 0,7							
Oxyde de fer	0,03 0,10							
Soufre total dosé à l'état de sulfate	2,20							

(1) Chez certains poissons, la graisse des muscles peut s'élever de 100 à 300 et plus par kilogramme.

(2) Tous les corps indiqués dans ce tableau, y compris les *corps gélatinisants*, et tous ceux qui sont nommés au dessous (sauf un peu de phosphates de chaux et de magnésie), forment l'*extrait aqueux de viande* ou *bouillon*. 1000 grammes de viande, sans os, donnent 2^{lit},5 de bouillon ordinaire.

(3) Le glycogène a été dosé en général par la méthode de Brücke, qui donne des résultats trop forts. Transformé en glucose et dosé, il s'élève en moyenne aux nombres que nous indiquons ici.

(4) 100 parties de cendres de muscle contiennent, d'après Champion et Pellet :
Homme : $P^2O^5 = 37,5$; $Cl = 8,4$; $Na^2O = 22,9$; $K^2O = 18,0$; $CaO = 2,0$; $MgO = 31$; CO^2 et SO^2, traces.
Bœuf : $P^2O^5 = 39,5$; $Cl = 7,0$; $Na^2O = 14,0$; $K^2O = 37,0$; $CaO = 1,3$; $MgO = 3,3$.
Raie : $P^2O^5 = 34,5$; $Cl = 11,4$; $Na^2O = 14,9$; $K^2O = 21,8$; $CaO = 15,2$; $MgO = 3,9$.

(5) J'ai trouvé pour la viande de bœuf : *eau*, 687,8 ; *albuminoïdes coagulés*, 157,4 ; *peptones, albuminoïdes solubles*, 36,5 ; *matières extractives*, 30 ; *leucomaïnes solubles dans l'alcool*, 5,78 ; *leucomaïnes insolubles dans l'alcool*, 3,50 ; *glycogène*, 3,89 ; *sels minéraux solubles*, 11,25, et *insolubles*, 2,46.

La viande des mammifères possède une densité de 1,055. Elle est d'une couleur rouge plus ou moins foncée suivant les espèces, quelquefois presque blanche. Par dessiccation elle perd 73 pour 100 d'eau chez l'homme, 74 à 74,5 chez la femme, de 69 à 78 chez les différents mammifères et les oiseaux, 80 chez les animaux à sang froid.

Les muscles des vertébrés contiennent aussi, indépendamment du sang de leurs vaisseaux, de l'hémoglobine et de l'oxyhémoglobine (1).

La chair musculaire formant une partie essentielle de nos organes et constituant une matière alimentaire des plus précieuses, nous allons fournir au sujet de sa composition quelques explications nouvelles.

Parties solubles dans l'eau. — Les muscles cèdent à l'eau froide 7,5 pour 100 environ de matières dissoutes. Ces principes solubles sont formés de 2 à 3 pour 100 de corps protéiques (myosine, myoglobuline, myoalbumine, paramyosinogène, protéoses, pigments musculaires, etc.), accompagnés de substances non albuminoïdes. Parmi celles-ci, les plus importantes sont les leucomaïnes musculaires : bases xanthiques (de 0,2 à 0,5 pour 100), bases créatiniques (de 0,04 à 0,20), etc. On trouve encore dans le muscle des *lécithines*, un peu de taurine, d'inosite, de glycogène, d'acide inosique, d'acide lactique, enfin des sels minéraux dont le tableau ci-dessus donne l'énumération et la proportion.

En outre la chair musculaire cède à l'eau bouillante de 1 à 2 pour 100 de gélatine ou gélose provenant de l'action de l'eau chaude sur ses tissus connectifs (sarcolemme, tendons, substances interstitielles). Le bouillon contient cette gélatine ainsi que les peptones en partie préexistantes, en partie formées par l'action prolongée du temps, des sels et de l'eau chaude. Cette peptonisation directe des albuminoïdes par conservation et cuisson paraît être bien plus importante qu'on ne l'avait cru d'abord. En revanche, une partie des albumines, des pigments

(1) Les *pigments rouges* des muscles ont été étudiés par Mac Munn, qui leur a donné les noms d'*histohématine*, *myohématine* chez les mammifères. Ces pigments sont assez répandus chez les animaux, même chez ceux qui n'ont pas d'hémoglobine. Sous l'influence successive des réducteurs et de l'oxygène de l'air ils paraissent passer sous deux états correspondant à ceux de l'hémoglobine réduite et de l'oxyhémoglobine (Voir SANG, *globules rouges*, *hémoglobine*). Ils offrent au spectroscope des bandes effacées et fines pour la myohématine oxygénée et bien marquées pour le pigment réduit : 1re *bande* $\lambda = 613$ à 600 un peu avant D; 2e *bande* $\lambda = 469$ à 563 faible, entre D et E : 3e *bande* $\lambda = 556$ à 550 forte et bien définie, entre D et E près de la 2e; 4e *bande*, ombre légère entre E et F. A partir de $\lambda = 480$ le reste du spectre est ombré. Ces caractères rapprochent beaucoup la myohématine et l'hémochromogène.

Les muscles du cœur, surtout chez le pigeon, contiennent une grande quantité de ce pigment, quoiqu'on n'y trouve que très peu d'hémoglobine. On le rencontre aussi dans les muscles des poissons, des insectes, des arachnides, crustacés, reptiles, mollusques, etc. La digestion pepsique du muscle, aussi bien que sa conservation, modifient ce pigment et son spectre. Celui-ci n'offre plus alors que deux bandes faibles $\lambda = 554{,}5$ à 548,5 et $\lambda = 524{,}5$ à 418 (Mac Munn, *Journ. of physiolog.*, t. VIII).

et de l'hémoglobine, qu'avait dissous l'eau froide, se coagule à la cuisson et forme l'*écume* qui vient surnager et que l'on rejette.

Il reste en dissolution dans l'eau, la gélatine, des albuminates solubles et des albumoses incoagulables, ainsi que les substances extractives indiquées au tableau précédent ([1]).

([1]) Tout ce qui a trait à la *chair musculaire*, au *bouillon*, aux *extraits de viande* et préparations similaires a une telle importance au point de vue de l'hygiène alimentaire, que nous avons pensé que les développements pratiques qui suivent, quoique sortant un peu de l'étude du *tissu musculaire* considéré en lui-même, intéresseraient les médecins et les hygiénistes. Les analyses et remarques suivantes résultent en grande partie de nos recherches personnelles.

Bouillon de viande. Extraits de viande. Peptones de viande. — Un kilogramme de viande moyenne de bœuf médiocrement gras donne $2^{lit},500$ de bon bouillon. Le bouillon ainsi préparé laisse par litre de 19 à 25 grammes d'extrait sec contenant :

Matières albuminoïdes	$7^{gr}50$	pour 1 litre.
Bases créatiniques	0,9	—
Xanthines et autres bases xanthiques	0,25	—
Acide inosique	0,04	—
Taurine, etc.	0,12	—
Inosite et glycogène	1,40	—
Acide lactique	0,20	—
Matières colorantes, odorantes, indéterminées	4,60	—
Sels minéraux solubles	3,76	} 4,14
— — insolubles	0,38	
	19,15	

Les sels minéraux ont la composition suivante *par litre* de bouillon :

Chlorure de potassium (KCl)	0,72
— de sodium (NaCl)	0,15
Sulfate de potasse (SO^4K^2)	0,35
Phosphate de potasse (PO^4K^2H)	2,60
— de chaux (PO^4CaH)	0,12
— de magnésie (PO^4MgH)	0,23
— de fer (PO^4FeH)	0,02
	4,19

Les *matières albuminoïdes* du bouillon sont composées de trois parties : *gélatine* ou *gélose* issue de l'action de l'eau sur l'osséine propre du tissu conjonctif ou sarcolématique ; *albumoses* et *peptones* dues à une peptonisation partielle de la viande qui se produit durant la vie et après la mort, et que l'action de l'eau bouillante et des sels continue. Si l'on admet que les albuminoïdes du bouillon ont la composition de celles que l'on trouve dans l'extrait de viande Liebig, qui n'est en somme que du bouillon concentré, ces albuminoïdes auraient, d'après les analyses ci-dessous, pour $7^{gr},50$, c'est-à-dire par litre de bouillon, la composition suivante :

Gélose	1,72
Propeptones ou albumoses	0,48
Peptones	5,30
	7,50

On voit donc qu'il n'est pas exact de dire que le bouillon n'est pas alimentaire : en réalité il contient d'une part $7^{gr},5$ par litre de substances albuminoïdes assimilables, en *grande proportion formées de peptones et propeptones* ; d'autre part il est encore plastique par ses sels de potasse et ses phosphates, etc.... Ajoutons qu'il est excitant par ses matières extractives odorantes et sapides, et aussi par les bases des séries créatinique et xanthique, qui *lorsqu'elles sont ingérées* (et non prises par la voie hypodermique) sont à ces petites doses des toniques comparables à la caféine et à la théine, autres bases de la même famille xanthique. Les bases de la viande agissent comme celles-ci sur le cœur et les reins, et excitent la digestion.

Nous en dirons autant des *extraits de viande*. Parmi ceux-ci le plus connu est l'extrait

La xanthine, la sarcine, la guanine et l'adenine (*bases xanthiques*) se rencontrent presque toujours pour 1/2 millième dans la chair musculaire. Ces substances paraissent augmenter dans les muscles inanitiés

Liebig, fabriqué avec la viande des bœufs américains. Il en existe beaucoup d'analyses plus ou moins complètes. Nous avons eu l'occasion de l'étudier avec soin à propos de nos recherches sur l'alimentation, sur les leucomaïnes musculaires, et sur l'action des sels de potasse dans l'économie. Nous lui avons trouvé pour 100 parties la composition moyenne suivante :

Eau		15,26	
Albumine coagulable		0,05	36,93
Gélose		8,19	
Propeptones ou albumoses		2,32	
Peptones vraies	22 à	26,07	
Bases créatiniques		8,30	
Xanthine et bases xanthiques		0,89	
Inosite et glycogène	2,20 à	4,25	
Matières extractives (sapides, colorantes, odorantes; dérivés des lécithines, acide lactique, etc.) solubles dans l'alcool à 99° cent^{x}.		11,98	
Sels minéraux solubles		21,26	
— — insolubles		1,13	
		100,00	

Les principes albuminoïdes assimilables de ce produit, ses matières sapides et odorantes, ses dérivés phosphorés issus des lécithines de la viande, ses alcaloïdes toniques, etc., font de cet extrait une préparation avantageuse, douée des propriétés nutritives et réconfortantes du bouillon lui-même, ce qui explique sa vogue.

Il existe d'autres préparations originaires de la viande. L'une de celles qui m'a paru la mieux préparée, d'un goût agréable de bouillon concentré, et que (vu ces qualités et son homogénéité) j'ai particulièrement soumise au contrôle de l'expérience sur les animaux, est la peptone de viande Liebig (Méthode du professeur Kemmerich). Elle paraît s'obtenir grâce à l'action de l'eau surchauffée sur la viande de bœufs américains. Les analyses que j'en ai faites m'ont conduit aux résultats suivants :

Eau	27,83	
Gélose	10,38	45,18
Propeptones ou albumoses	9,70	
Peptones vraies	25,10	
Albumine coagulable	0,04	
Matières extractives solubles dans l'alcool à 99° centés. (lécithine et dérivés phosphorés, acide lactique, matières odorantes, sapides, colorantes, etc.)	9,20	
Bases créatiniques et autres	7,30	
Glycogène, inosite	1,50	
Matières minérales solubles	7,44	9,12
— — insolubles	1,68	
	100,17	

Les matières minérales répondant à 100 parties de cette peptone contenaient :

Phosphate de potasse (PO^4K^2H)	6,58
— de magnésie (PO^4MgH)	0,73
— de chaux (PO^4CaH)	0,22
— de fer (PO^4FeH)	0,03
Sulfate de potasse (SO^4K^2)	0,04
Sel marin	1,55
Silice (SiO^2)	0, 2
	9,27

On voit que cette préparation est bien plus riche que les extraits de viande en matières albuminoïdes assimilables dont la majeure partie a été transformée en peptones ; que ce produit est en même temps plastique par ses phosphates alcalins et son phosphore organique originaire des lécithines et nucléines de la viande ; enfin, qu'elle est apte à exciter les fonctions digestives par ses substances sapides et sa richesse en peptogènes.

Les nombreux essais que j'ai tentés avec cette préparation sur la nutrition des jeunes

ou après la fatigue. La créatine (en grande partie passée à l'état de créatinine dans l'extrait de viande), ainsi que la taurine, existent toujours dans les muscles des mammifères [1]. Les muscles de seiche renferment de la taurine et pas de créatine. La chair d'autres animaux tels que les *pecten* contient du glycocolle.

On a signalé seulement des *traces* d'urée dans la plupart des muscles; dans ceux de cholériques il y en a relativement plus que dans le sang.

Liebig a découvert dans la viande un acide spécial, l'acide inosique $C^{10}H^{14}Az^4O^{11}$, corps incristallisable à saveur de bouillon, rougissant le tournesol. La chair de canard lui a donné $0^{gr},026$ pour 100 d'inosate de baryum. Limpricht a retiré des acides analogues de la chair de divers poissons (voir *Acides protiques*, p. 25). Nous avons signalé aussi,

animaux lui ont été favorables. Ils concordent avec les observations de Pfeiffer, faites en Allemagne. Pourvu que dans leur alimentation la dose d'albuminoïdes qu'on emprunte à cette source ne dépasse pas le 6e de la dose journalière totale, les animaux se développent d'une façon remarquable par rapport aux animaux témoins. Il m'a paru que l'on peut conseiller cette préparation comme un adjuvant, et surtout comme un excitant de la nutrition.

Il résulte aussi des expériences que j'ai faites à propos des divers dérivés de la viande qui intéressent à un si haut degré la physiologie de l'alimentation aussi bien que l'hygiène :

1° Que les jeunes animaux, du moins le cobaye et le chien, peuvent assimiler les matières gélatineuses et collagènes, qu'on leur donne en place d'albuminoïdes ordinaires, et continuer à se nourrir et à croître ainsi des mois entiers, pourvu que les quantités de gélatine qu'ils consomment ne dépassent pas les $\frac{3}{5}$ des albuminoïdes totaux que leur fournit leur alimentation journalière.

2° Que, contrairement à ce qui a été avancé par certains auteurs, les sels de potasse du bouillon ou des extraits et peptones de viande n'influent pas défavorablement sur l'alimentation en provoquant chez les sujets en expérience des troubles gastriques, intestinaux ou nerveux. Je ne les ai jamais observés, même lorsque je donnais ces extraits à des doses où la matière albuminoïde qui leur était empruntée s'élevait au tiers de celle qui existait dans la totalité de l'alimentation et cela durant des mois entiers.

Voici encore, pour réunir ici les documents relatifs à l'alimentation par les viandes et ses dérivés, la composition de la viande de bœuf *rôtie* telle qu'on la consomme, et calculée aussi à l'état sec après rôtissage. Ces analyses sont rapportées à 100 parties :

	Bœuf cru	Bœuf rôti	Bœuf rôti calculé sec
Eau	74,1	69,9	0,0
Substances albuminoïdes (musculine, sérine, collagènes)	16,5	22,95	76,2
Albumoses et peptones	2,5		
Extractif	1,5	1,04	3,07
Graisses	1,9 à 6	5,10	17,25
Sels minéraux	1,0	1,05	3,50

L'usage universel du bouillon, et la grande consommation que l'on fait des préparations extraites de la viande, ainsi que la nécessité où j'ai été de contrôler des affirmations contradictoires émises relativement à l'action sur l'économie des sels alimentaires de potasse, m'ont paru commander les développements que je viens de donner, et la publication d'une partie de mes travaux encore inédits sur ces sujets.

[1] La sarcine et une trace seulement de xanthine se trouvent dans la chair de dauphin.

p. 252, l'acide carnique $C^{10}H^{15}Az^{3}O^{5}$ [1]. Dans la chair des animaux à sang froid on trouve une petite quantité d'acide urique.

Le glycogène existe surtout dans les muscles des nouveau-nés, dans les fibres-cellules de l'embryon et dans les muscles incolores. On le trouve dans les muscles des lapins, grenouilles, chiens, chats adultes. Ceux des chats peuvent en contenir jusqu'à 1 pour 100 (*Böhm*). Il augmente durant la digestion, surtout si l'alimentation est riche en hydrates de carbone; il disparaît lentement après la mort en se changeant en glycose grâce sans doute à un ferment spécial. Les muscles des extrémités en sont les plus riches.

Le muscle frais ne contient pas de glycose ou n'en contient que des quantités extrêmement petites.

L'*inosite*, $C^{6}H^{12}O^{6},H^{2}O$ (*Cours de chimie*, t. II, p. 412) ne se trouve qu'en quantité très minime dans les muscles, si ce n'est dans celui du cœur.

Enfin les muscles frais paraissent renfermer des traces d'alcool (*Béchamp; Rajewsky*).

L'acide sarcolactique des muscles est, comme nous le verrons, un produit de l'activité musculaire.

Les tableaux (p. 274 et 276) nous montrent que les sels solubles du muscle sont surtout composés de phosphate acide de potasse (plus de 4 grammes par kilo de muscle), de chlorure de potassium et d'un peu de sulfate de potasse avec une trace de chlorure de sodium ($0^{gr},05$ environ par kilogramme). Les sels de potassium sont donc prédominants : le phosphate potassique durant la vie, et le bipotassique après la mort. Les phosphates de chaux et de magnésie restent en grande proportion dans la partie de la viande que l'eau ne dissout pas.

Résidu de la viande insoluble dans l'eau. — Après que les muscles ont été complètement épuisés par l'eau froide il reste un résidu insoluble très complexe, qui se compose :

1° Du plasma musculaire coagulé, ou *myosine*, substance qui était apte à se dissoudre, avant coction, dans l'acide chlorhydrique à 2 millièmes et dans les solutions salines à 5 pour 100.

2° Des *sarco-éléments* ou sarcoprismes insolubles dans l'acide chlorhydrique faible, dans les alcalis et partiellement dans le suc gastrique. Ils paraissent être surtout formés de nucléines très riches en phosphore;

3° D'une partie des gaines sarcolemmatiques, des tendons et du tissu conjonctif, des graisses, lécithines, etc.;

[1] J'ai retiré moi-même de l'extrait de viande ou des muscles (partie soluble dans l'alcool éthéré) des corps très analogues. Voir mon travail sur les *leucomaïnes musculaires* (*Bull. Soc. chim.*, XLVIII, 6).

4° Des vaisseaux et nerfs;

5° Des sels insolubles formés surtout des phosphates de chaux et de magnésie.

Lorsqu'on traite la chair musculaire autant que possible privée de graisse, hachée et épuisée à l'eau froide par de l'acide chlorhydrique très étendu ($1^{gr},5$ d'acide chlorhydrique ordinaire par litre d'eau), la myosine se dissout en se transformant en syntonine. Après lavage sur un tamis de toile métallique en cuivre, il reste les sarco-éléments insolubles, mélangés de sarcolemme, vaisseaux, nerfs et graisses. Ce résidu, bien lavé à l'eau, laisse à la calcination une cendre contenant beaucoup d'acide phosphorique; il faut donc qu'il contienne un corps très riche en phosphore. En effet, épuisé à l'alcool et à l'éther, il cède à ces dissolvants de la lécithine: 1 000 grammes de muscle sec fournissent de 2 grammes à $2^{gr},7$ de ce corps. Mais il reste encore du phosphore, attribuable aux nucléines, dans le produit ainsi épuisé. L'ébullition avec l'eau, lorsqu'elle se prolonge, détruit et transforme définitivement la masse des sarco-éléments en une pulpe de grains réfringents très pauvres en acide phosphorique qui est passé dans le bouillon (*Danilewsky*).

Les cendres de la partie du muscle insoluble dans l'eau sont composées pour 1000 parties de muscle frais de $0^{gr},8$ à $0^{gr},9$ de phosphate de magnésie, de $0^{gr},1$ à $0^{gr},2$ de phosphate de chaux et d'un peu de peroxyde de fer.

Gaz des muscles. — Dans les muscles se passent de continuelles transformations. Elles arrivent à leur maximum pendant l'activité musculaire où les phénomènes d'oxydation deviennent prépondérants, mais elles continuent même au repos par une sorte de destruction fermentative. Les muscles de grenouilles décapitées placés dans un gaz inerte dégagent quelque temps encore de l'acide carbonique, surtout si on les fait se contracter électriquement ([1]).

Les gaz du muscle sont en partie dissous dans son plasma propre ou dans le sang qui l'irrigue et en partie unis à ses sels. Szumowski et Hermann ont trouvé à l'état de repos pour 100 parties de muscle frais :

([1]) A. Gautier et L. Landi ont établi que le muscle conservé dans le vide ou dans l'hydrogène, à l'abri des microbes, continue à dégager de l'acide carbonique pendant quelque temps grâce à une sorte de phénomène de fermentation. Tissot a montré que l'acide carbonique dégagé par le muscle isolé laissé à l'air provient de deux sources: de l'acide préformé dans le muscle d'une part, des oxydations qui continuent à se produire dans ce muscle de l'autre (*C. R. Soc. biolog.*, 1895). Il y a là un phénomène physique et un phénomène physiologique. On ne peut donc mesurer l'activité physiologique d'un muscle isolé, par la quantité d'acide carbonique dégagé. Seule l'absorption d'oxygène par le muscle permettrait de mesurer d'une façon assez exacte cette activité.

	(*Hermann.*)	(*Szumowski.*)
Acide carbonique libre dégageable à 60°. . .	11,79	14,4
— — chassé par les acides. . .	2,04	
Azote	1,24	4,9
Oxygène	»	0,1

A propos du sang, nous donnerons la composition comparative de ces gaz dans le muscle au repos et dans le muscle en activité.

VINGT ET UNIÈME LEÇON

LE MUSCLE EN ACTION.
MUSCLES LISSES. — PROTOPLASMA CONTRACTILE.

Les physiologistes et les physiciens sont encore embarrassés pour expliquer le mécanisme de la contraction musculaire. On sait seulement que ce phénomène se produit sous l'influence d'un courant nerveux centrifuge et que celui-ci est toujours accompagné d'une variation électrique qui se passe à chaque étranglement de la gaine de Schwann et se transmet par un mécanisme complexe jusqu'aux extrémités des nerfs moteurs, elles-mêmes en rapport intime avec le protoplasma des fibrilles musculaires [1]. Il est très probable, sinon certain, que cette variation électrique du nerf se traduit à son tour par une variation parallèle et

[1] L'existence des tensions électriques dans les tubes nerveux vivants n'est pas à démontrer. Moritz Schiff a prouvé que tout organe en activité s'échauffe, et le nerf parcouru par l'influx nerveux, avec la vitesse de sa transmission dans les nerfs, est dans le même temps le siège d'un courant électrique. On a objecté, il est vrai, que la transmission du courant nerveux ne se faisant qu'à raison de quelques mètres à la seconde, le courant électrique ne peut se confondre avec le courant nerveux. Mais on doit remarquer : 1° que les différences de potentiel se transmettent avec lenteur à travers les mauvais conducteurs (non métalliques) ; 2° *que cette transmission ne se fait qu'indirectement* dans les nerfs et dans le muscle, et grâce à l'intermédiaire d'un phénomène de *tension mécanique*, ou *élasticité*. Il est provoqué par les déformations qui résultent de la différence des constantes capillaires que l'onde fait naître chaque fois qu'elle traverse la surface de séparation de deux matières ou plasmas de nature différente ; par exemple dans les muscles quand elle passe du plasma au sarcoprisme, et dans les nerfs lorsqu'elle traverse la partie contractée du cylinder axis qui correspond aux étranglements de la gaine de Schwann. En ces points l'*onde déformante* ou *élastique* fait naître une tension électrique en vertu de la loi de Lippmann, et cette tension produit à son tour une nouvelle déformation dans la case suivante. Mais la *tension élastique* qui résulte de cette déformation des surfaces au contact, se transmet à travers la substance du muscle ou du nerf *avec la vitesse des simples transmissions élastiques* jusqu'à la surface de séparation prochaine qui, modifiée dans sa forme, fait de nouveau réapparaître sur ce point un phénomène électrique semblable à celui qui avait modifié la forme de la surface précédente, et ce phénomène électrique a pour conséquence la modification de la forme de la case musculaire suivante, d'où une nouvelle onde élastique déformante qui se transmet à son tour dans cette nouvelle case avec la vitesse des transmissions élastiques, et ainsi de suite de case en case tout le long de la fibre. Il s'ensuit que tout en étant d'origine nerveuse, et probablement chimique, la transmission ne s'opère que par suite de ses déformations

de même nature qui se transmet à l'élément contractile du muscle. Or M. G. Lippmann a établi que *toute variation électrique transmise à travers un système de corps en contact, de nature différente et déformables, change les tensions capillaires au contact et produit une déformation des surfaces.* C'est sur ce phénomène fondamental qu'est basé l'électromètre capillaire de ce physicien. Un phénomène pareil doit donc se passer dans les éléments primitifs de la fibre musculaire, c'est-à-dire dans les cases musculaires, d'où résulte leur déformation, leur tendance vers l'état globulaire (*Ranvier*) et, comme conséquence, leur raccourcissement (¹).

En même temps que se produit ce changement de tension capillaire entre les surfaces du plasma musculaire et des sarcoprismes, et qu'apparaît, comme conséquence, la contraction du muscle et sa tension électrique, ce dernier phénomène se transmettant de case en case, développe dans la fibre qui se contracte et dans le sang qui le traverse plus ou moins rapidement, des états chimiques nouveaux, des décompositions, des oxydations, etc., qui fournissent le travail que produit l'organe contractile, travail dont l'influx nerveux n'est, on le voit, que la cause occasionnelle et l'excitant, mais non le créateur.

Ces phénomènes du muscle qui travaille méritent d'être étudiés avec soin au point de vue de leur mécanisme physico-chimique.

mécaniques successives et par conséquent avec la vitesse assez lente des transmissions *élastiques* à travers la matière des muscles ou des nerfs.

Une belle expérience de d'Arsonval éclaire le phénomène de la contraction musculaire et montre le rapport étroit dans lequel il est avec les modifications des surfaces et les courants électrocapillaires qui en dérivent. Il prend un long tube de caoutchouc de 3 mètres de long environ et le divise en cases ou cellules successives de 2 à 3 centimètres, au moyen de petits cylindres courts et poreux en jonc plein, bien liés sur le tube où on les a fait pénétrer. Dans chaque case ainsi formée on injecte, au moyen d'une seringue de Pravaz, moitié de mercure et moitié d'eau salée et acidulée de façon à remplir la case; on ferme au moyen d'une goutte de gutta-percha fondue l'ouverture extérieure faite à chaque case pour introduire la fine canule de la seringue à injection. Puis les deux dernières cases placées aux deux bouts de la chaîne reçoivent un fil de platine qui trempe dans le mercure à un bout, et dans l'eau acidulée à l'autre. Ce tube à cases étant alors suspendu verticalement et au repos, les deux fils terminaux de platine liés à un galvanomètre sensible apériodique, si l'on vient à déformer en chaque case les surfaces de contact du mercure et de l'eau en tirant brusquement sur le tube, un courant électrique se produit aussitôt qui dévie l'aiguille galvanométrique. Réciproquement, si l'on fait passer un courant dans le tube ainsi divisé en cases successives, *ce tube se contracte*, la tension électrique tendant à modifier dans ce cas les constantes capillaires des surfaces et à leur donner la surface enveloppante de moindre dimension, la surface de la sphère; il s'ensuit que le tube se raccourcit.

(¹) Ranvier a montré que dans un muscle qui se contracte, les sarco-éléments sont réduits de volume, tandis que le plasma musculaire augmente proportionnellement, la totalité du muscle contracté ne changeant du reste pas de volume. Le plasma de la case musculaire augmentant de volume pendant que le sarcoprisme diminue, les surfaces en contact changent de forme, phénomène d'où naît un courant électrique qui, se transmettant aux cases voisines, généralise de proche en proche la contraction. Celle-ci serait donc la conséquence de ce fait mécanique que les liquides ou corps mous ayant forme de parallélipipède tendent, sous l'influence de forces qui modifient leur équilibre, vers le volume sphérique qui, pour une moindre surface enveloppante, répond au même volume.

Phénomènes corrélatifs de l'activité musculaire. — Dans le muscle relâché, comme dans le muscle en contraction, des transformations chimiques s'accomplissent sans cesse; des substances disparaissent, et leurs produits de décomposition sont entraînés par le sang; d'autres vont former des réserves.

Les modifications chimiques du muscle deviennent plus évidentes pendant la contraction. Leur étude est dans ce cas particulièrement intéressante au point de vue des relations que ces actions chimiques ont avec l'énergie rendue actuelle.

Le muscle qui se contracte s'échauffe, ainsi que l'ont prouvé et mesuré les premiers Becquerel et Breschet au moyen de leur aiguille thermo-électrique. Le muscle en contraction s'échauffe, alors même qu'il est détaché de l'organisme et en dehors de toute circulation (*Bunsen, Helmholtz*). Cet échauffement croît avec la tension du muscle: il varie dans un muscle isolé de 0°,01 à 0°,18. Le sang veineux qui revient du muscle en contraction tétanique est plus chaud de 0°,5 à 0°,6 que le sang artériel qui y est entré. L'échauffement du sang qui traverse les muscles qui se contractent est la principale source de la chaleur animale [1].

L'élévation de température du muscle qui entre en contraction a pour cause une augmentation de dépenses et d'oxydations de ses matériaux. Cherchons à déterminer, parmi les nombreux principes qui le composent, quels sont ceux qui disparaissent au moment de la contraction.

Pour s'en rendre compte, il y a deux méthodes principales : l'une *directe* consiste à étudier comparativement la composition du muscle au repos et en activité, et à voir quelles sont les substances qui disparaissent par le travail. Cette méthode serait insuffisante si l'on ne tenait pas compte des modifications d'un facteur important, le sang qui traverse le muscle en action. L'autre méthode est *indirecte* : elle consiste à examiner les produits qui s'éliminent durant l'activité musculaire et à conclure de ces produits à leurs principes originels.

[1] M. Chauveau, dans son livre *Le travail musculaire et l'énergie qu'il représente* (Paris, 1892), a étudié les relations qui existent entre le travail physiologique du muscle et son échauffement. L'élévation de température du muscle est à peu près proportionnelle au travail accompli : mais si, *tendant un muscle avec un poids, on l'excite à se contracter par un moyen quelconque, l'augmentation de chaleur sera plus grande si l'on empêche le muscle de se raccourcir et de soulever le poids, que si ce poids est soulevé durant ce temps.* Réciproquement un muscle contracté qui tient en équilibre le poids $P + p$ et qui est à une température T, lorsqu'on vient à enlever tout à coup le poids additionnel p ne fait plus équilibre qu'au poids P, et sa température s'abaisse aussitôt de T à $T - t$. Il y a donc un rapport entre l'*effort*, ou *la tension musculaire* qui lui est proportionnelle, et l'augmentation de température du muscle. Nous verrons plus loin qu'il y a aussi un rapport entre le travail produit et la quantité de chaleur musculaire apparue ou disparue. L'élévation de température du muscle a toujours lieu, que le travail soit positif ou négatif, mais, dans ce second cas, l'échauffement du muscle est moindre (*Compt. rend. Acad. Sciences*, t. CXXII, p. 26). Le travail positif équivaut en somme à la chaleur non apparue.

Voyons à quelles conclusions conduisent ces deux méthodes.

I. *Méthode directe.* — Durant la contraction la composition du muscle et du sang qui l'irrigue varient très sensiblement.

Lavoisier avait dit que la contraction musculaire est liée à une absorption d'oxygène et à une exhalation d'acide carbonique plus grandes; mais quelles sont les matières qui s'oxydent ou se transforment dans le muscle en activité?

Le muscle au repos à une réaction alcaline; le muscle qui se contracte prend une réaction acide. Lorsque le muscle est normalement irrigué, le sang alcalin neutralise cet acide au moins partiellement au fur et à mesure de sa production, de telle sorte que le muscle dans ces conditions ne devient franchement acide que s'il est resté pendant très longtemps contracté. Lorsque le muscle est isolé et n'est pas arrosé par le sang, il devient acide d'autant plus rapidement et d'autant plus fortement qu'il est plus énergiquement excité. L'acide produit est de l'acide sarcolactique. Comme d'autre part les hydrates de carbone du muscle, et en particulier son glycogène, diminuent pendant la contraction, et que le glycogène peut, sous l'influence de certains ferments figurés, se transformer en acide lactique, on a supposé que l'acide sarcolactique du muscle provient de la transformation de ses hydrates de carbone. C'est là une simple hypothèse, car l'acide sarcolactique répond à la formule $CH^2(OH) \cdot CH^2 \cdot CO^2H$ tandis que l'acide lactique de fermentation est un acide éthylidénolactique $CH^3 \cdot CH(OH) \cdot CO^2H$, et rien ne prouve que le premier puisse résulter de la fermentation des hydrates de carbone.

La quantité du glycogène du muscle diminue lorsque cet organe se contracte (*Nasse, Brücke, Weiss, Chauveau, Chandelon, Morat* et *Dufourt*). Ces derniers auteurs ont constaté que sous l'influence d'une tétanisation prolongée, les muscles de la cuisse du chien perdent 60, 70 et jusqu'à 80 pour 100 de leur glycogène [1]. M. Chauveau a de même constaté une diminution de 20 et de 25 pour 100 de glycogène dans le muscle masséter du cheval à la suite d'une mastication prolongée. Le glycogène du muscle augmente au contraire pendant le relâchement de cet organe. Le sang qui traverse le muscle perd généralement du sucre pendant ce passage; il en perd peu si le muscle est au repos, beaucoup si le muscle est excité et pauvre en glycogène. Suivant Morat et Dufourt (*loc. cit.*) un muscle qui consommait $0^{gr},27$ de glucose par minute avant la contraction, en consomme $1^{gr},05$ par minute après qu'il a été tétanisé pendant 25 minutes; un muscle qui consommait $0^{gr},10$ de glucose par minute avant la contraction, en consomme $0^{gr},40$ après une tétanisation de 3/4 d'heure, etc.

La quantité de sang qui traverse le muscle pendant sa contraction est

[1] *Arch. de physiologie*, 1892.

beaucoup plus considérable (environ 3 fois plus grande pour le muscle masséter du cheval), que la quantité qui le traverse pendant son relâchement.

Le sang qui traverse le muscle perd de l'oxygène et se charge d'acide carbonique. Si le muscle est au repos il absorbe peu d'oxygène et excrète peu d'acide carbonique; si le muscle est en contraction, il absorbe beaucoup d'oxygène et excrète beaucoup d'acide carbonique. Voici un exemple emprunté à M. Chauveau. 100 centimètres cubes de sang artériel pénétrant dans le masséter du cheval au repos contenaient 15 centimètres cubes d'oxygène et $49^{cc},5$ d'acide carbonique; le sang veineux sortant fournissait $3^{cc},6$ d'oxygène et $5^{cc},82$ de gaz carbonique. Donc 100 centimètres cubes de sang ont perdu dans ce passage $11^{cc},4$ d'oxygène et ont pris $8^{cc},7$ de gaz carbonique. Le même muscle étant contracté, le sang artériel contenait pour 100 centimètres cubes, $16^{cc},05$ d'oxygène et $52^{cc},2$ de gaz carbonique : le sang veineux $2^{cc},40$ d'oxygène et $62^{cc},4$ de gaz carbonique. 100 centimètres cubes de sang ont donc perdu $13^{cc},65$ d'oxygène, et pris $10^{cc},20$ de gaz carbonique. Mais pour bien comparer ces deux résultats, il convient de tenir compte de l'afflux trois fois plus considérable du sang pendant la contraction; de telle sorte qu'on peut dire que la quantité de muscle masséter qui, pendant la période de repos, consommait $11^{cc},40$ d'oxygène et excrétait $8^{cc},70$ de gaz carbonique, consomme pendant la contraction, $40^{cc},95$ d'oxygène et excrète $30^{cc},60$ de gaz carbonique.

En expérimentant sur le muscle releveur de la lèvre du cheval, M. Chauveau a constaté que dans l'espace de 1 heure ce muscle au repos consomme une quantité d'oxygène égale à 0,000414 de son poids, et, pendant le travail, à 0,00846. Il excrète une quantité d'acide carbonique qui pendant la période de repos est égale à 0,000418 de son poids, et pendant le travail, à 0,04422, c'est-à-dire cent fois plus forte.

Le muscle qui se contracte consomme plus de sucre que le muscle au repos, ainsi qu'il résulte du tableau suivant emprunté au même auteur :

		Glycose dans 1000 gr. sang artériel	Glycose dans 1000 gr. sang veineux	Glycose disparue
Muscle au repos.	N° 1.	1,025	0,871	0,154
	N° 2.	0,905	0,866	0,039
	N° 3.	1,085	0,915	0,170
			Moyenne. . .	0,121
Muscle au travail.	N° 1 *bis*. . .	1,093	0,919	0,174
	N° 2 *bis*. . .	0,948	0,907	0,041
	N° 3 *bis*. . .	1,089	0,896	0,193
			Moyenne. . .	0,136

et si l'on tient compte de l'afflux triple du sang pendant le travail, on conclut que la quantité de muscle qui pendant un temps donné, étant au repos, consommait $0^{gr},121$ de sucre, en consomme pendant le même temps $0^{gr},408$, s'il travaille.

MM. Morat et Dufourt, opérant sur les muscles du chien fortement tétanisés, sont arrivés à des résultats analogues. Des muscles qui au repos consommaient $0^{gr},27$ de sucre en 1 minute, en consomment $1^{gr},62$ pendant le même temps s'ils sont en contraction.

Tels sont les faits. Quelles conclusions en tirer? S'il était prouvé que les quantités d'acide carbonique produites et d'oxygène consommé sont celles qui correspondent à la disparition du glycogène du muscle et de la glycose du sang, il s'en suivrait que ce sont bien ces substances qui fournissent au muscle qui se contracte sa chaleur et son énergie mécanique. Or, M. Chauveau a fait cette démonstration pour le masséter du cheval. Elle résulte des observations résumées dans ce tableau :

Volume de sang traversant le masséter dans un temps *t*	Glycose disparue du sang	Oxygène nécessaire pour brûler cette glycose à l'état de CO^2 et H^2O	Oxygène réellement disparu	Différence des deux quantités d'oxygène	Quantité p' 100 d'oxygène disponible pour les combustions intramusculaires
1000 cc.	115 mgr.	123 mgr.	145 mgr.	22 mgr.	15
3000 cc.	388 mgr.	414 mgr.	577 mgr.	163 mgr.	28

On voit que, dans la seconde de ces expériences, 72 pour 100 de l'oxygène disparu durant la contraction ont été employés à brûler la glycose du sang qui a traversé le muscle, et que 28 pour 100 ont été soustraits au sang en même temps qu'une certaine quantité de glycogène musculaire qui s'est élevée en une demi-heure à $0^{gr}378$ pour 1000 grammes de masséter. Cette quantité de glycogène qui a été brûlée dans la fibre musculaire explique bien la disparition complémentaire d'oxygène observée.

De même en étudiant le muscle releveur de la lèvre supérieure chez le cheval, M. Chauveau a constaté que la combustion de la glycose disparue pendant la contraction du muscle est insuffisante pour produire l'excès d'acide carbonique formé. L'excédent d'acide carbonique vient de la combustion du glycogène musculaire, sinon pour la totalité du moins pour la plus grande partie.

De cette analyse des faits il résulte que la majeure partie de la chaleur et de l'énergie apparues dans le muscle qui travaille provient de la combustion de la glycose que lui amène le sang qui l'irrigue en abondance au moment de la contraction, et qu'une portion sensible vient du glycogène musculaire qui disparaît du muscle en notable proportion.

Reste à savoir si d'autres substances encore servent à la calorifica-

tion, à la production de l'énergie chimique et au travail musculaire.

Les matières azotées du muscle, le myosinogène en particulier, s'oxydent-elles lorsque le muscle travaille?

Ranke et quelques auteurs ont cru trouver une diminution d'*albumine soluble dans l'eau* (2 à 5 pour 100) dans les muscles tétanisés : cette diminution coïnciderait avec une augmentation sensible de produits excrémentitiels azotés dans les muscles qui ont travaillé. Après la fatigue, les leucomaïnes s'y accumulent, en particulier la créatine, qui, suivant Sorokin, s'élève de 0,5, à 0,7 pour 1000 de muscle. Liebig avait observé autrefois que les muscles d'un renard tué à la chasse contenaient dix fois plus de cette base que ceux d'un renard privé.

En ce qui concerne l'urée, on n'a jamais pu démontrer qu'il s'en produise, fût-ce une minime quantité, dans le tissu musculaire qui travaille. Mêmes résultats négatifs pour l'acide urique. Helmholtz et Ranke ont établi seulement que dans les muscles tétanisés l'extrait alcoolique (leucomaïnes, extractif azoté, acide lactique, etc.) augmente, tandis que l'extrait aqueux (glycogène, etc.), diminue.

De nouvelles et concluantes expériences de M. Chauveau ont encore établi que le travail n'augmente pas la sécrétion de l'azote urinaire, et par conséquent la désassimilation des albuminoïdes et n'utilise pas les corps protéiques reçus par l'alimentation ([1]).

Quant aux graisses, chacun sait qu'elles tendent à disparaître par le travail musculaire, et Ranke a montré directement qu'en effet le muscle tétanisé s'appauvrit en corps gras.

Enfin le muscle qui se contracte paraît se charger de substances réductrices solubles dans l'alcool, aptes à transformer les nitrates en nitrites et l'indigo bleu en indigo blanc (*Gschleiden*).

Ainsi, pour conclure : un afflux abondant de sang apporte au muscle qui travaille la majeure partie de son énergie virtuelle sous forme de glycose et d'oxygène dissous; ce sucre et le glycogène du muscle disparaissent ou diminuent et se changent, en partie, en acide lactique qu'entraîne et sature le sang; en même temps une faible portion des matériaux azotés du muscle est atteinte; ses globulines tendent à disparaître, il se fait des matières extractives, des leucomaïnes, de la créatine, peut-être une trace d'urée et d'acide urique; le muscle lui-même, comme toute machine, s'use, en effet, par le travail, mais sans que cette usure soit la source réelle de l'énergie dont il dispose.

II. *Méthode indirecte.* — Ces résultats vont être confirmés par la méthode indirecte dont nous parlions plus haut. Elle consiste à comparer les phénomènes de la nutrition générale et de la désassimilation durant le repos et pendant le travail.

([1]) *Compt. rend. Acad. Sciences*, t. CXXII, p. 58, 434 et 511.

Nous établirons dans notre V[e] *Partie* qu'un ouvrier qui travaille 10 heures par jour sans arriver à une fatigue excessive et affaiblissante, outre la ration d'entretien, ration ordinaire qu'il consomme en temps de repos, a besoin pour entretenir son corps et ses forces en bon état d'un supplément de :

42 gr. d'*albuminoïdes*, qui, transformés en urée, acide carbonique et eau, sont aptes à produire. . .	163	Calories.
12 gr. de *graisses*, qui, brûlées dans l'économie, répondent à	102	—
160 gr. d'*hydrates de carbone* ou *d'alcool*, qui, brûlés dans les organes, représentent.	693	—
Total de l'énergie disponible exprimée en calories. .	998 (1)	

Il ressort de cette constatation que sur 100 parties d'énergie disponible et utilisable par l'ouvrier pour son travail 81 proviennent de l'alcool, des matières amylacées, sucres et graisses qu'il consomme; et 19 pour 100 seulement sont empruntées à la destruction des substances albuminoïdes, soit alimentaires, soit musculaires, à la condition toutefois que la dépense de l'organe contractile soit aussitôt suivie d'une restauration molécule à molécule.

Or, 42 grammes d'albumine consommés en excédent pour entretenir le travail devraient correspondre à 14 grammes d'urée en plus. Mais c'est à peine si l'augmentation de cette substance arrive au sixième de cette quantité chez l'ouvrier qui travaille. Un chien soumis successivement par Voit à trois jours de repos, trois jours de travail, et encore trois jours de repos a fourni durant la période de repos 12^{gr},4 en moyenne d'urée par jour et 14^{gr},5 seulement durant le travail.

Il suit indirectement de là que les matières extractives azotées (2) doivent sensiblement augmenter chez l'homme qui travaille. Nous avons vu que les matériaux azotés de l'extrait aqueux du muscle (créatine, xanthine, leucomaïnes, extractifs, etc.) augmentent en effet très sensiblement chez l'animal fatigué.

De fait, on peut travailler sans manger de viande ou en consommant une quantité d'albuminoïdes très minime, par conséquent sans que la quantité de l'urée des urines soit sensiblement augmentée, comme le montre l'expérience (3).

Kellner a démontré à son tour que l'urée augmente, il est vrai, dans les urines des animaux qui travaillent, mais dans des proportions telles que le travail ne saurait en être expliqué.

(1) Ces nombres sont relatifs au travail *moyen* d'un ouvrier.
(2) Mais non l'azote total, d'après M. Chauveau.
(3) L'abeille ne consomme presque exclusivement que du sucre pour fournir à son travail. Beaucoup de paysans mangent fort peu de viande. Il n'est pas certain, quoiqu'on l'ait affirmé souvent, que celle-ci augmente le rendement utile en travail.

Deux expérimentateurs allemands, Fick et Wislicenius, ont essayé d'établir à leur tour qu'il n'est pas possible d'expliquer le travail par la combustion des albuminoïdes des muscles. Dans ce but, ils ont mesuré le travail produit par eux dans l'ascension du Faulhorn à partir du niveau du lac de Brienz, en Suisse. La hauteur du mont au-dessus du point de départ est de 1 956 mètres. Fick, pesant 66 kilos, produisit ainsi un travail d'ascension de 129 096 kilogrammètres; Wislicenius, qui pesait 76 kilos, fournit du même chef un travail de 148 546 kilogrammètres. A ce travail de transport vertical du corps, du niveau du lac au haut du mont, il faut ajouter celui produit à chaque systole cardiaque et à chaque mouvement d'inspiration, soit 30 500 kilogrammètres pour le premier expérimentateur, et 35 741 pour le second. C'est là tout ce que les deux savants allemands ont cru devoir compter comme travail effectif; mais il faut corriger leur calcul. D'une part, en effet, un travail est accompli à chaque pas par le soulèvement du centre de gravité du corps pendant la marche, et *ce soulèvement n'est pas compensé en tant que travail* par la chaleur qui peut résulter de l'abaissement inverse ainsi que nous le prouverons plus loin. Or, un sentier de piéton un peu raide fait en montagne gagner 1 000 mètres environ d'altitude par 6 kilomètres, c'est-à-dire par 8 000 pas de piéton à peu près; une différence de 1 956 mètres d'altitude répond donc à 15 648 pas au minimum. A chaque pas le marcheur élève le centre de gravité de son corps de 4 centimètres au moins. De ce chef, Fick produisit donc 31 313 kilogrammètres environ, et Wislicenius 44 440.

Ce n'est pas tout : dans la marche, les pieds frottent contre le sol auquel ils s'appuient, et lui communiquent du mouvement ; les cailloux roulent, on le sait, sous les pieds ou sont projetés ou brisés, etc. Il se fait donc encore ici un travail dû à la composante verticale de ces frottements, et l'on peut apprécier qu'il n'est pas inférieur au dixième ou au douzième du travail d'ascension. L'énergie développée à chaque systole du cœur, et à chaque respiration, augmentée de celle que représente le travail de soulèvement du centre de gravité du corps à chaque pas, et de celle qui est due à la composante verticale des frottements occasionnés par la marche, sont les seuls facteurs du travail dépensé par un marcheur qui suit une *route horizontale*, travail nul au point de vue mécanique strict, mais travail réel, effectif, qui, on le sait, est suivi de fatigue et ne saurait être considéré comme négligeable, ainsi que l'ont fait les expérimentateurs allemands.

En additionnant ces nombres, il s'ensuit que le travail produit durant l'ascension du Faulhorn a été pour Fick de 207 000 kilogrammètres au *minimum*, pour Wislicenius de 247 000 kilogrammètres.

En même temps qu'ils mesurèrent leur travail, Fick et Wislicenius

recueillirent avec soin : 1° les urines de la nuit qui précéda l'ascension (ils n'avaient mangé que des matières sucrées, amylacées et grasses pour exagérer pendant la marche l'usure musculaire); 2° les urines émises durant l'ascension et pendant les 6 heures de repos qui la suivirent; 3° enfin celles de la nuit suivante. Voici leurs résultats :

	Urée des urines	Azote total des urines	Albuminoïdes correspond^t à l'azote disparu	Albuminoïdes oxydés ou changés en urée durant l'ascension	Kilogrammètr. correspond^t à l'albumine brûlée durant l'ascension	Kilogrammètr. produits pendant l'ascension
Fick :						
1re nuit. . . .	12gr48	6gr91	46gr10			
Ascension. . .	7,03	3,31	22,09	38gr28	70 778	207 000
6 heures suiv^{tes} de repos . .	5,17	2,42	16,19			
2e nuit	»	4,18	33,11			
Wisliscenius :						
1re nuit. . . .	11,76	6,68	44,56			
Ascension. . .	6,70	3,13	20,89	37,00	68 376	247 000
6 heures suiv^{tes} de repos . .	5,10	2,41	16,11			
2e nuit	»	5,35	26,64			

Ainsi, en admettant que toute l'énergie due à la combustion des albuminoïdes répondant à l'azote éliminé durant la marche eût été intégralement transformée en travail [1], c'est à peine si, dans le cas de Fick 33 pour 100, dans le cas de Wisliscenius 27 pour 100 du travail réel auraient pu être produits. Il a donc fallu qu'au minimum 70 pour 100 de leur travail ait tiré son énergie de la combustion des matériaux non azotés alimentaires ou intra-musculaires consommés par eux.

RELATIONS ENTRE L'ACTION CHIMIQUE, LA CHALEUR ET LE TRAVAIL DU MUSCLE

Lorsqu'un muscle entre en contraction, il s'échauffe aussitôt grâce à la consommation de ses matériaux ou de ceux du sang qui le traverse, matériaux dont l'énergie virtuelle ou potentielle devient actuelle et sensible. Cette *production de chaleur* dure aussi longtemps que le muscle reste contracté, et lors même qu'il ne se produit aucun travail extérieur. On sait qu'un muscle qui tient un ressort tendu, ou un poids soulevé, ne produit aucun *travail mécanique* [2], qu'il fait *effort* simplement, mais ne travaille pas.

(1) On verra tout à l'heure que ce n'est que le tiers au plus de la quantité d'énergie produite par l'oxydation des aliments qui peut se transformer en travail, les deux tiers ne servent qu'à échauffer le corps et se perdent au dehors.

(2) Rappelons ici qu'on nomme *travail* en mécanique le produit de la force *f* par le chemin *l*

Dans une suite de très belles recherches, M. Chauveau a soigneusement étudié les lois de la création de cette tension musculaire ([1]). Nous les résumons avec lui ainsi qu'il suit.

(*a*). — Dans tout muscle qui se tend et maintient un poids en équilibre sans le soulever, à égalité de raccourcissement musculaire, l'échauffement croît comme la charge ; à égalité de charge, l'échauffement croît comme le raccourcissement musculaire.

(*b*). — L'échauffement donne la mesure de l'énergie créatrice de l'élasticité et, comme cette dernière, est fonction de la charge multipliée par le raccourcissement.

(*c*). — L'élasticité créée par la contraction statique pour le soutien d'un poids contient toute l'énergie que cette contraction met en jeu. Cette énergie, d'abord absorbée pour créer l'élasticité, est restituée intégralement sous forme de chaleur sensible lorsque le muscle se détend La transformation intégrale de l'énergie en chaleur à travers le muscle tendu se continue, tant qu'il n'y a pas de production de travail extérieur ([2]). Mais que le muscle, jusqu'ici simplement tendu, vienne à soulever le poids qu'il se bornait à soutenir, il produira dès lors un *travail mécanique*, un *travail extérieur*, et la température qui était T à l'état de repos, et $T + t$ à l'état de tension, deviendra $T + t - \theta > T$ après que le travail s'est produit, même dans un muscle isolé et sans circulation. Béclard, mais surtout Fick, puis M. Chauveau, ont démontré ce point important, le second grâce à son *collecteur de travail* ([3]), le dernier par ses belles expériences sur le muscle releveur de la lèvre supérieure du cheval.

Dans ses importantes recherches, Fick a démontré que 33 à 34 pour 100 de l'énergie totale développée par les combustions intramusculaires durant la contraction, apparaissent sous forme de travail mécanique, le reste étant excrété sous celle de chaleur. C'est le nombre que nous avons trouvé nous-mêmes pour nos ouvriers placés à la pompe, en comparant le travail total produit par eux à la chaleur de combustion totale de leur ration de travail (voir *Ve Partie*). Plus tard Fick a réduit le rendement de l'énergie en travail à 29 pour 100 environ, mais nous pensons, d'après nos propres déterminations, que le premier chiffre est plus conforme aux faits.

parcouru suivant la direction de cette force. Un muscle qui soutient un poids P *fait un effort, produit de la force*, mais si ce poids P ne change pas de place par rapport à la terre, le muscle *ne fait aucun travail*.

([1]) Le *travail musculaire et l'énergie qu'il représente*, in-8°, Paris, 1891, p. 120.

([2]) Nous avons modifié légèrement la forme de cette dernière conclusion de M. Chauveau, ce savant n'employant pas le terme de *travail* ou de *travail extérieur* dans l'acception que lui donnent tous les mécaniciens depuis Séguin, Poncelet et Corriolis.

([3]) Hermann, *Hand. d. Physiol.*, I, 165.

On doit remarquer, du reste, que ce rapport change avec les muscles qui travaillent et le mode de contraction, et qu'il n'est appliqué ici qu'à la totalité des muscles du corps d'un ouvrier, *travaillant* dans le sens le plus habituel de ce mot et *travaillant à un ouvrage dont il a l'habitude*, sans efforts inutiles et improductifs. Dans son livre déjà cité, M. Chauveau observe (p. 220 et 222) que, pour un muscle considéré séparément, ce rapport est essentiellement variable. Il remarque, en outre, que la *charge* du muscle est sans influence sur la valeur de ce rapport, mais que le rendement mécanique est inversement proportionnel à la durée et au degré de raccourcissement du muscle que l'on considère.

Pour conclure, sous l'influence de l'influx nerveux, le muscle entre en tension ; il produit d'abord de la *force*, de la tension élastique, mais non du *travail*, et s'échauffe de toute la quantité d'énergie chimique qui, de potentielle, passe à l'état réel et sensible sous l'influence des combustions internes (environ $0^{Cal},0038$ par gramme de muscle, d'après M. Chauveau). De là cette sensation de dépense ou de fatigue du muscle qui fait effort. Si la tension créée devient supérieure au poids à soulever ou à la résistance à vaincre, la masse à laquelle est appliqué l'effort musculaire se soulève et change de position, et le travail mécanique se produit : une partie (un tiers environ) de l'énergie virtuelle des matériaux chimiques est transformée en travail ; les deux autres tiers apparaissent sous forme de chaleur qui échauffe le muscle, le sang et l'économie tout entière, et qui se dissipe ensuite au dehors.

Ces 33 pour 100 de l'énergie potentielle rendue actuelle et transformée en travail proviennent des dédoublements et oxydations qui se passent dans le muscle en activité.

L'énergie ainsi devenue disponible apparaît-elle d'abord à l'état de chaleur qui se changerait ensuite en travail suivant la loi de l'équivalence (426 kilogrammètres par calorie), ou bien cette énergie qui de potentielle devient réelle grâce aux transformations chimiques concomitantes passe-t-elle directement à l'état de travail extérieur, à peu près comme dans la pile électrique le potentiel chimique apparaît sous forme d'*électricité*, sans passer par l'état intermédiaire de *chaleur*?

C'est cette dernière hypothèse que vérifie l'observation des faits, et nous allons en donner ici pour la première fois, croyons-nous, une démonstration tirée de considérations purement mécaniques.

On sait, d'après le célèbre théorème de Sadi-Carnot relatif à la transformation de la chaleur en travail dans un cycle fermé, que la quantité de chaleur Q apte à se transformer en travail T, pour une source de chaleur donnée, est fournie par l'équation :

$$T = 425\,Q\,\frac{t_i - t_f}{273 + t_i}$$

où t_i représente la température de la source avant le travail, et t_f celle après le travail : $t_i - t_f$ = *Refroidissement de la source.*

Or pour que le travail extérieur T fût au travail absolu (ou $425^{kgr} \times Q$ qui répondrait à la totalité de chaleur produite) comme 1 : 3, chiffre de nos expériences et de celles de Fick, il faudrait que l'on eût :

$$\frac{T}{425^{kgr} \times Q} = \frac{t_i - t_f}{273 + t_i} = \frac{1}{3}.$$

Si, dans cette équation, nous faisons t_i égal à la température initiale des muscles avant la contraction, soit 38° environ, nous aurons :

$$\frac{1}{3} = \frac{38^\circ - t_f}{273^\circ + 38^\circ}\,; \quad \text{d'où } t_f = 38^\circ - \frac{273 - 38}{3}, = -40^\circ,$$

ce qui veut dire qu'en admettant que le travail produit par le muscle provienne, comme le pensaient Victor Mayer et Hirn, d'une transformation de la chaleur intramusculaire, il faudrait que la température finale t_f de ce muscle après le travail fût de 40° au-dessous de 0°, ce qui est absurde et contraire à toutes les observations. Cette température finale devrait encore être de 20°7 au-dessous de 0°, si l'on admettait qu'un quart seulement de la chaleur se transformât en travail, et de — 9° si l'on acceptait qu'un cinquième seulement de la chaleur se changeât en travail. Il est donc évident que ce n'est pas par l'intermédiaire *chaleur* que le potentiel chimique produit l'énergie mécanique.

A mesure que le muscle travaille, il se charge de produits excrémentitiels, en particulier d'acide lactique, de phosphate acide de potasse, d'acide carbonique et de substances extractives alcalines ou réductrices spéciales. Injectés dans le muscle, ces corps font artificiellement naître la fatigue. Sous leur influence les actions chimiques s'arrêtent et l'excitation nerveuse s'épuise. Si le sang emporte ces produits, ou si par injection d'une solution faible de bicarbonate de soude ou de sel marin dans le muscle, même détaché de l'animal, on les enlève artificiellement, on voit renaître l'aptitude à la contraction (*Ranke*). On arrive à ce même résultat par le massage musculaire et par tout moyen qui accroît l'activité de la respiration ou des oxydations des sujets fatigués.

TISSUS CONTRACTILES LISSES. — PROTOPLASMA CONTRACTILE

Fibres lisses. — Les fibres lisses contractiles de la vie animale sont des cellules nucléées, véritables rubans de $0^{mm},055$ à 2^{mm} de long (fig. 33), aptes à se raccourcir lentement dans le sens de leur longueur. Elles sont comme pressées les unes à côté des autres, sans se toucher, agrégées en faisceaux grâce à une substance albumineuse qui le cimente.

On les rencontre dans l'estomac, l'intestin, l'uretère, la vessie, l'utérus, les glandes, etc.

Leur matière biréfringente dévie à droite la lumière polarisée; elle est toujours alcaline [1], même lorsque survient la raideur cadavérique.

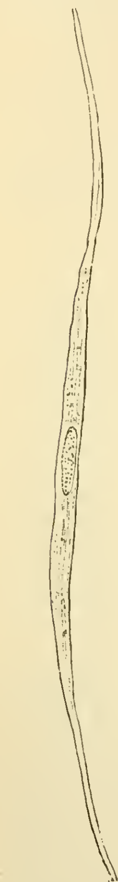


Fig. 55. — Cellule musculaire lisse de l'intestin d'un lapin.

On ne sait si elles contiennent de la myosine. Heidenhain et Hellwig ont extrait de ces muscles, chez le chien, une substance analogue à la myosine coagulable de 45° à 49°. Lehmann est parvenu à obtenir de la syntonine avec ces muscles. Il n'y existe ni fibrine ni hémoglobine.

Le liquide qu'on en extrait par une forte pression se coagule après quelques heures à 15°, immédiatement et en partie à 45°, complètement vers 73°. Il semble donc contenir un myosinogène et une albumine; Schültze y a démontré l'existence d'une proportion très sensible de globuline.

On a signalé dans ces fibres de la créatine, de la sarcine, de la taurine, du glycogène, des acides gras volatils, des lactates. Leurs cendres sont plus riches en sels de soude qu'en sels de potasse.

Protoplasma contractile. — On le trouve chez l'embryon, dans les globules blancs et chez les animaux inférieurs (rhizopodes, amibes, infusoires). Une chaleur modérée augmente sa contractilité; elle est maximum à 20° et cesse à 45° ou 48°. La plupart des réactifs la détruisent. Les alcalis et les acides coagulent le protoplasma contractile; plus concentrés, ils le dissolvent et le décomposent. L'eau le liquéfie partiellement en l'altérant. Il perd sa contractilité dans les gaz inertes et la reprend dans l'oxygène. Il se coagule, suivant son origine, de 35° à 50° et perd définitivement vers cette température toutes ses propriétés vitales.

On y trouve : une albumine coagulable à 48°, de la sérine, des substances protéiques insolubles, dont l'une prépondérante se change en gelée dans les solutions faibles de sel marin; de la lécithine, de la cholestérine, du glycogène surtout chez certains êtres inférieurs (*myxomycètes*), une matière qui réduit le nitrate d'argent, des savons à acides gras, des chlorures alcalins, des phosphates alcalins et terreux, un peu de fer.

[1] Siegmund a prétendu que les fibres utérines deviennent acides durant leur contraction.

VINGT-DEUXIÈME LEÇON

TISSU CONJONCTIF — TISSU ÉLASTIQUE. — TISSU ADIPEUX

TISSU CONJONCTIF

Le *tissu conjonctif*, appelé quelquefois *tissu connectif*, *cellulaire*, etc., est répandu un peu partout dans l'économie. Il a pour fonction de réunir et lier les divers organes ou parties d'organes, de leur fournir des membranes protectrices : sarcolemme, névrilème, séreuses, aponévroses. Tantôt ce tissu est lâche et aréolaire, comme lorsqu'il se gorge de cellules adipeuses ou dans quelques glandes; tantôt il est fibreux ou membraneux, dans les synoviales, aponévroses, tendons, ligaments, sclérotique.

Aréolaire ou lamineux, il se compose toujours : 1° d'une substance propre formée de fibrilles résistantes ou de lames onduleuses; 2° d'une matière unissante qui relie ces fibrilles; 3° d'éléments cellulaires ou corpuscules conjonctifs; 4° de fibrilles *élastiques* et *rétractiles*.

Les fibres spéciales du tissu conjonctif se croisent, s'entrelacent ou s'accolent entre elles en un tissu lâche ou serré (fig. 34). L'acide acétique affaibli les gonfle et fait disparaître les faisceaux, tandis qu'apparaissent et se dessinent les cellules propres et les fibres élastiques.



Fig. 34. — Tissu conjonctif lamineux.

La *substance unissante* peut être enlevée à froid par l'eau de chaux, qui dissocie rapidement les faisceaux ou fibrilles. Cette matière unissante, formée de mucine, sépare et unit à la fois les faisceaux.

Les *corpuscules propres*, *cellules conjonctives* ou *corps fusiformes* du tissu conjonctif (*b*, *c*, fig. 34), sont appliqués sur les faisceaux ou comme noyés dans le ciment qui les soude. Dans la peau et les muqueuses elles sont aplaties, et leurs ramifications forment un réseau lâche autour des fibres connectives. Ces cellules sont légèrement rétractiles. Certaines, en particulier celles de la peau des poissons des reptiles, du tissu placé entre la sclérotique et la cornée peuvent être envahies par des pigments.

On trouve en outre, dans le tissu conjonctif, deux autres sortes de cellules : *a*. Des cellules migratrices identiques aux globules blancs du sang; *b*. D'autres cellules plus larges dites de *Waldeyer*, plasmatocystes

de Ranvier, douées de la propriété d'envoyer de longs prolongements irréguliers de protoplasma rétractile en diverses directions. Ces deux dernières sortes de cellules apparaissent surtout au voisinage des vaisseaux sanguins.

Enfin, dans les cellules conjonctives fusiformes apparaissent souvent des gouttelettes huileuses, sécrétées sans doute par des plastidules spécifiques, qui les changent peu à peu en larges vésicules formées d'une membrane munie d'un noyau ovale contenant une ou plusieurs larges gouttes de matière grasse. Ainsi se produisent et sont constituées les *cellules adipeuses*. En s'agrégeant, elles constituent ce qu'on appelle le *tissu adipeux*, qu'on étudiera plus loin.

Le tissu cellulaire adénoïde réticulé des glandes ne possède pas de cellules conjonctives ni de fibres élastiques. La *névroglie*, ou tissu cellulaire des centres nerveux, est une autre variété de tissu conjonctif qui paraît très riche, au contraire, en fibres élastiques.

Analyse immédiate du tissu conjonctif. — Pour séparer les nombreux principes immédiats de ce tissu complexe, Rollett propose la marche suivante : une membrane conjonctive (séreuse, péricarde ou aponévrose musculaire) est lavée, privée de graisse, et exposée, après avoir été mouillée, à un froid de — 8° à — 10°. On la pulvérise toute congelée, avec ses cristaux de glace, dans un mortier bien refroidi. On obtient par dégel, une bouillie qu'on jette sur des filtres de gros papier [1]. La liqueur aqueuse qui passe contient de l'albumine. La partie insoluble lavée à l'eau est mise à digérer avec de l'eau de chaux qui, dissolvant la substance unissante, dissocie la masse en fibrilles. On précipite par l'acide acétique des flocons amorphes de mucine. Il reste sur le filtre les fibrilles conjonctives, les fibres élastiques et une partie des cellules. Les premières se dissolvent entièrement dans une solution d'acide sulfurique au millième. On isole la *matière élastique* en traitant à chaud la partie insoluble successivement avec de l'eau, de l'acide acétique concentré, de l'eau, de la soude diluée au centième, enfin de l'eau; ces menstrues dissolvent les éléments cellulaires; le *tissu élastique* reste seul inattaqué.

Matière des fibrilles conjonctives. — On peut la préparer avec la vessie natatoire de l'esturgeon, comme fit le premier Gannal, ou avec les tendons ou les aponévroses comme Rollett. On les découpe en très minces tranches et l'on agit comme il est dit ci-dessus.

La matière fibrillaire a été appelée *géline* par Gannal. Elle est tout à

(1) Il est impossible de bien pulvériser ainsi les aponévroses. Il vaut mieux, après les avoir privées de graisses, les pulvériser au mortier de fer avec des fragments de marbre blanc, laver ensuite à l'acide acétique faible, à l'eau de chaux et à l'eau, et continuer ensuite comme dans le procédé de Rollett.

fait analogue, peut-être identique avec l'osséine des os, transparente, insoluble dans l'eau, se gonflant beaucoup dans les acides et les alcalis très étendus, et s'y transformant lentement en produits solubles identiques ou très semblables à la gélatine (*Gannal*). Elle se contracte dans l'alcool et l'éther et durcit par le tanin. L'eau à 120°, et même à 100°, la change en gélatine soluble dans l'eau bouillante, putrescible, se prenant par refroidissement de ses solutions en une gelée tremblotante. Un courant électrique la transforme, même au bout de quelques minutes, en une matière parfaitement fluide. La géline se dissout peu à peu dans les acides les plus affaiblis : acide sulfurique au centième, acide acétique très dilué, etc.; ces corps la changent en gélatine même à froid. Les alcalis étendus lui font subir la même transformation.

Substance muqueuse du tissu conjonctif. — On a vu qu'elle unit les fibrilles de ce tissu et qu'on peut l'enlever par l'eau de chaux. Elle se développe souvent en abondance et forme alors la variété gélatineuse ou muqueuse du tissu connectif. On la trouve très développée chez l'embryon. Elle est formée de cellules conjonctives, fusiformes ou étoilées, séparées par une substance muqueuse, transparente et homogène. La gelée du cordon ombilical, une partie de la pulpe des dents, le corps vitré de l'œil, etc. sont constitués par cette variété de tissu. Ses rares trabécules se dissolvent dans les alcalis et l'acide acétique, mais résistent à l'action de l'eau. La substance que dissout l'eau de chaux paraît identique à la mucine déjà étudiée dans notre 1re *Partie* (p. 128).

FIBRES ET TISSU ÉLASTIQUES

Les fibres élastiques sont généralement associées à celles du tissu conjonctif. Elles forment de fines trabécules de 1 μ d'épaisseur, des cordons de 5 à 6 μ, quelquefois des lames anastomosées. On les trouve dans la peau, les muqueuses, les séreuses, les synoviales; elles sont rares dans les tendons. Les cloisons des alvéoles pulmonaires, les disques intervertébraux, le ligament jaune suspenseur de la tête des ruminants, la tunique interne et presque la totalité de la tunique moyenne des artères, sont formés de faisceaux élastiques.

Voici, d'après Schültze, une analyse de la tunique interne et moyenne de la carotide. Cent parties fraîches contenaient :

Eau	69,30
Matière élastique (avec trace de tissu conjonctif et cellules)	18,65
Autres substances albuminoïdes	8,72
Extrait alcoolo-aqueux	2,27
Sels solubles	0,74
— insolubles	0,34

Ces fibres sont essentiellement composées d'*élastine* ou *élasticine*, que nous avons décrite page 113, substance inattaquable à la plupart des réactifs et lentement digestible.

TISSU ADIPEUX

On a dit (p. 296) comment se constitue le tissu adipeux, grâce à l'envahissement par les corps gras des cellules propres du tissu conjonctif. Ces cellules (fig. 35), de longues et fusiformes qu'elles étaient, deviennent rondes ou ovales grâce à la tension des graisses. Elles ont une mince enveloppe protoplasmique à noyau latéral aplati, et sont gorgées d'une huile plus ou moins fluide. Les grappes ou lobules de ces cellules, entourées chacune de leur réseau capillaire serré, sont logées dans les interstices des fibres conjonctives. La gouttelette de graisse de la cellule adipeuse n'envahit d'abord qu'une partie de la cavité cellulaire; il la gonfle, la déforme, et la remplit peu à peu (fig. 36). En traitant les cellules adipeuses par l'alcool et l'éther, l'enveloppe reste. Elle résiste aux acides acétique et sulfurique étendus, et même quelque temps aux alcalis affaiblis. Elle se dissout au contraire facilement dans le suc gastrique. Fluide durant la vie, la graisse se concrète en général après la mort.

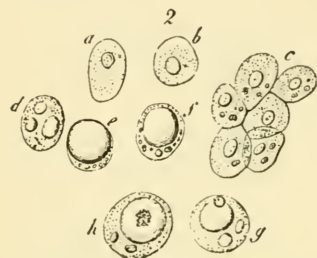


Fig. 35. — Cellules du tissu adipeux. *a, b, c*, cellules non remplies de graisses. — *f, g, h*, cellules contenant des globules graisseux. — *e*, cellule presque pleine de graisses.

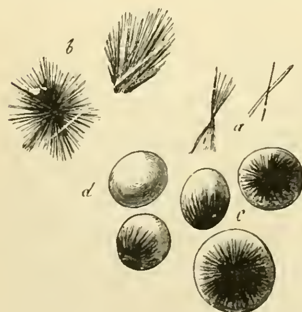


Fig. 36. — Cellules adipeuses de l'homme remplies de cristaux. *a*, aiguilles isolées; *b*, groupe d'aiguilles; *c*, cellules adipeuses avec des groupes de cristaux en aiguilles; *d*, cellule adipeuse ordinaire sans cristaux.

Des substances grasses existent dans beaucoup de liquides de l'économie (lait, chyle, sang, etc.) en gouttelettes libres ou entourées d'une légère membrane. On trouve des corps gras dans les cellules en train de vieillir; elles apparaissent très rapidement dans certains organes (foie, cœur, muscles) sous l'influence de l'empoisonnement par le phosphore, l'arsenic, etc.

Mal nourrie, la cellule adipeuse perd partiellement ou totalement son contenu graisseux. Elle jaunit; il s'y forme un liquide séreux, granuleux, liquide qui bientôt envahit la cellule entière. Si la nutrition s'améliore la graisse reparaît.

Les graisses et les huiles ont été spécialement examinées dans cet Ouvrage (*Cours de Chimie*, t. II, p. 204). Nous dirons seulement ici que chaque cellule adipeuse produit sa graisse spéciale, et qu'il n'est pas deux points chez un même animal où la graisse soit composée des mêmes principes gras en même proportion, ou bien ne soit accompagnée de principes sapides et odorants qui lui donnent des qualités propres. Tout le monde connaît la différence qui existe entre le suif ou graisse sous-dermique du mouton, et la graisse succulente et agréable au goût qui enveloppe les reins ou celle qui forme des agglomérats dans la cuisse ou la queue du même animal.

La graisse sous-cutanée est plus fusible, plus riche en oléine, que celle qui entoure les organes profonds. Henneberg a constaté les différences suivantes chez le mouton :

La graisse sous-cutanée	fond de	27° à 31°
— autour des reins.	—	37° à 43°
— de l'épiploon	—	36° à 39°

Muntz a observé que les animaux engraissés rapidement fournissent une graisse plus fusible et plus fluide. Le tableau suivant donne les points de fusion et de solidification de quelques graisses :

	Fusion commençante.	Liquéfaction complète.	Solidification.
Homme (panicule adipeux).	»	15° à 22°	6° à 15°
— (région du rein). .	»	25°	17°
Chien.	»	22°,5	»
Bœuf.	»	39°	37°
Veau	52°	»	»
Mouton	»	27° à 43°	»
Cheval	31°	»	30°
Porc	»	40°	»
Lièvre	21°	»	»
Oie.	»	24° à 26°	»
Canard	»	35°	»
Moelle de bœuf.	»	45°	»

On voit que tandis que la graisse de bœuf est en pleine liquéfaction à 39°, celle de veau commence à fondre à 52° seulement. Chez l'homme la graisse possède un point de fusion variable avec l'âge; chez les ruminants, celle qui entoure les reins est la moins fusible, etc. Les graisses des cellules vieillies, des tumeurs, du sang, etc., ont une constitution et une composition spéciales.

On sait que les principes gras ordinaires sont des éthers saturés de la glycérine (*Cours de Chimie*, t. II, p. 200). Mais les proportions relatives de ces éthers (tristéarine, tripalmitine, trioléine, tributyrine, trivalérine, etc.) peuvent varier à l'infini dans les graisses, d'où en partie

leurs différences. L'oléine et la margarine existent dans la graisse humaine, à côté de la stéarine, de la palmitine. La première de ces substances peut former de 67 à 80 pour 100 des corps gras. L'oléine, encore liquide à — 10°, lui communique sa fluidité. A côté de ces principes existent dans les graisses une faible proportion d'acides gras libres ou à l'état de sels. On trouve aussi dans la graisse d'homme de la tricapryline, un peu de lécithines, de la cholestérine, des pigments jaunes ou lipochromes (p. 168), des matières odorantes, etc. Le lipochrome s'extrait en dissolvant la graisse dans l'alcool bouillant, filtrant et précipitant par l'eau; le pigment reste soluble dans ce dissolvant. Cet extrait *acide* contient aussi du sel marin et des sels alcalins.

Analyse immédiate des graisses. — La matière grasse d'un tissu se reconnaît au microscope. Les cellules qui la contiennent, rondes ou polyédriques, ont une surface très réfringente, des bords brillants, obscurs à la lumière transmise, blanchâtres à la lumière réfléchie. L'éther, en dissolvant les graisses, fait apercevoir les enveloppes ridées des cellules. L'évaporation de ce dissolvant laisse une matière onctueuse, insoluble dans l'eau, saponifiable. Enfin les graisses noircissent rapidement sous l'influence d'une solution d'acide osmique au 100e.

Pour extraire ou séparer la graisse d'un tissu, d'un liquide, d'un organe, on dessèche la matière, on la broye avec un peu de sable, on l'épuise à l'éther, puis à l'alcool. L'alcool étant évaporé, on lave à l'eau le résidu alcoolique pour enlever les sels et l'on reprend par l'éther. Toutes les solutions éthérées réunies, on chasse l'éther. Il reste un mélange de graisses, lécithines, cholestérines, matières colorantes et acides gras libres. En chauffant un instant à 100° avec un petit excès de carbonate potassique, on sature les acides gras qu'on enlève par l'eau; on reprend par l'éther la partie que l'eau alcaline ne dissout pas, et le résidu de cette solution qu'on évapore est traité au bain-marie par un peu de potasse alcoolique qui saponifie les graisses. On évapore l'alcool; un épuisement nouveau à l'éther enlève au savon formé la cholestérine seulement. On dissout dans l'eau la partie restée insoluble dans ce dissolvant, on sature par l'acide carbonique, et l'on reprend par l'alcool concentré qui dissout les savons et la glycérine. L'addition d'acide sulfurique affaibli à la solution aqueuse de ces savons en précipite les acides gras, qu'on sépare par les méthodes classiques. La glycérine reste en dissolution dans la liqueur aqueuse. En saturant exactement par la potasse, évaporant à sec et reprenant par l'alcool à 83° centésimaux on dissout la glycérine qu'on peut purifier par une distillation dans le vide.

VINGT-TROISIÈME LEÇON

TISSU CARTILAGINEUX — TISSU OSSEUX. — DENTS.

TISSU CARTILAGINEUX

Le tissu cartilagineux est formé de cellules spéciales incluses dans les lacunes d'une substance fondamentale hyaline essentiellement formée de chondromucoïde. On distingue :

1° Le *cartilage hyalin* (fig. 37), à substance fondamentale hyaline, translucide comme du verre finement dépoli, résistante à la pression. C'est la variété de ce tissu la plus importante. Ce cartilage revêt la surface articulaire des os. Ses cellules sont contenues dans des lacunes limitées par une substance plus dense que le milieu ambiant et qui porte le nom de *capsule cartilagineuse*.

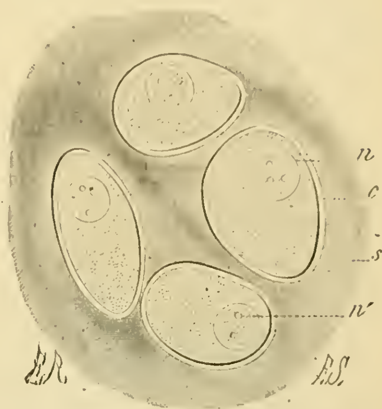


Fig. 37. — Cartilage de la tête du fémur de la grenouille.
s. substance fondamentale; c. capsule; n. noyau n'. nucléole. — 600 diam.

2° Le *fibro-cartilage* (fig. 38) forme le rebord des cavités glénoïdes, les disques intervertébraux et interarticulaires des os courts. Il est constitué par le cartilage précédent mélangé à de nombreux faisceaux de tissus conjonctif et élastique.

3° Le *cartilage élastique* ou réticulé (trompe d'Eustache, épiglotte, etc.) est remarquable par les nombreuses fibres élastiques qui s'interposent entre ses cellules.

Ces diverses variétés peuvent passer insensiblement de l'une à l'autre.



Fig. 38. — Cartilage fibreux.

Le *cartilage hyalin* ne contient presque exclusivement, au début de la vie embryonnaire, que des cellules cartilagineuses. Elles sécrètent la matière hyaline qui formera plus tard la masse principale du tissu. Le cartilage embryonnaire ne fournit, par coction à l'eau, ni gélatine ni chondromucoïde.

Le cartilage hyalin adulte ordinaire est flexible, blanc ou blanc jaunâtre, opalescent, granuleux sous le microscope, résistant à la pression, cassant à la traction et à la flexion. Sa densité est de 1,15 à 1,16.

Sa composition varie beaucoup avec l'âge et pour les divers organes. La proportion d'eau y oscille entre 54 et 74 pour 100. Les graisses varient de 2 à 5, les sels minéraux de 0,9 à 6,5 pour 100.

D'après Mörner on peut extraire du tissu cartilagineux quatre substances : le *chondromucoïde*, l'*acide sulfo-chondroïtique*, une *substance collagène* et une *substance kératinique*.

Le *chondromucoïde* constitue la majeure partie de la substance fondamentale du cartilage. Nous l'avons décrit dans la 1re *Partie* de cet ouvrage, p. 110.

L'acide sulfo-chondroïtique existe dans le cartilage sous deux états : à l'état de sel calcique, et à l'état de combinaison avec une substance albuminoïde, formant alors le chondromucoïde. C'est un corps soluble dans l'eau, ne donnant plus les réactions des substances albuminoïdes. On a vu p. 111, que sous l'action des acides minéraux dilués l'acide sulfo-chondroïtique $C^{18}H^{27}AzSO^{17}$ se décompose, en fixant H^2O, en acide sulfurique et une subtance azotée non sulfurée, la chondroïtine. $C^{18}H^{27}AzO^{14}$.

La *substance collagène* du cartilage paraît se confondre avec l'osséine. On la sépare en épuisant le cartilage bien râpé par une solution alcaline à 2 pour 1000 qui enlève le chondromucoïde et l'acide sulfo-chondroïtique. Le résidu débarrassé de l'excès d'alcali par lavage est soumis à l'action de l'eau dans la marmite de Papin. Le collagène est transformé en gélatine qui se dissout tandis que la *substance kératinique* reste dans le résidu. Elle rappelle par la plupart de ses réactions la kératine, mais elle en diffère cependant sensiblement.

La *cornée* peut être considérée comme constituée par un tissu voisin du cartilage mais non identique à lui. Sa substance fondamentale ne donne pas d'acide sulfurique lorsqu'on la traite par les acides.

Le tableau suivant indique la composition des cartilages ordinaires et de la cornée d'après *Von Bibra et His* :

	Cartilages des côtes (homme).	Cartilages du genou (homme).	Cornée. —
Eau	67,67	73,59	75,88
Substances inattaquables à l'eau	30,13	24,87	2,84
Substance chondrigène			20,38
Substances minérales solubles	2,20	1,54	0,84
— — insolubles			0,11

100 parties de substances minérales des cartilages contiennent :

Chlorure de sodium	6,11	22,48
Sulfate de sodium.	44,81	55,27
— de potassium.	26,66	»
Phosphate de sodium	8,42	7,39
— de calcium	7,88	15,51
— de magnésium.	4,55	

Les cendres des cartilages augmentent avec l'âge. Ceux d'un enfant à 6 mois donnent environ 2,24 pour 100; à 3 ans 3 pour 100; à 25 ans 4; à 40 ans 6 pour 100 de matières terreuses. Les cendres d'un cartilage de requin renfermaient jusqu'à 94,24 pour 100 de sel marin accompagné d'un peu de phosphate et de sulfate de potasse (*Petersen et Soxhlet*).

TISSU OSSEUX

La cellule osseuse est l'élément caractéristique du tissu osseux. Elle est formée d'une masse de protoplasma à noyaux sans enveloppe, contenue dans les cavités nommées *lacunes osseuses* ou *ostéoplastes*, communiquant entre elles par des canalicules. Ces ostéoplastes (fig. 39, *a*, *c*) sont disposés concentriquement autour des vaisseaux, ou plutôt des canaux de Havers H, H que ces vaisseaux parcourent. La substance résistante de l'os est formée de lamelles microscopiques rangées concentriquement autour de ces canaux et reliant les divers ostéoplastes qu'elles contiennent dans leur épaisseur. Ces lamelles sont incrustées de phosphates et carbonates terreux, et perforées de loin en loin par les fibres dites *de Sharpey* en continuité avec le périoste.

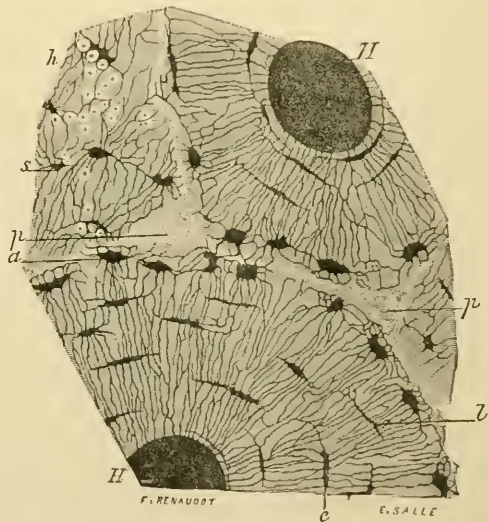


Fig. 39. — Coupe transversale de la diaphyse du fémur de l'homme.

H. canaux de Havers; *c*. corpuscules osseux; *b*. confluents lacunaires; *a*. corpuscules à canalicules récurrents; *s*. système intermédiaire avec des fibres de Sharpey; *p*. grosses fibres de Sharpey des systèmes intermédiaires. — 500 diam. (*Ranvier*).

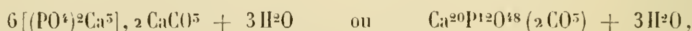
Le canal médullaire et les cavités des os spongieux sont remplis par

un tissu connectif lâche, supportant les vaisseaux, les nerfs et les cellules à moelle ou *médulocelles*, cellules tantôt jaunes et remplies d'une matière adipeuse semi-liquide, tantôt rouges et paraissant contenir de jeunes globules sanguins en train de se former. La moelle renferme jusqu'à 96 pour 100 de matières graisseuses.

Composition de l'os. — La partie solide de l'os est formée d'osséine (p. 107), imprégnée de sels terreux où prédomine le phosphate tribasique de chaux. On a vu comment on extrait cette matière protéique spéciale. Elle représente de 30 à 35 pour 100 du poids de l'os frais dans les diaphyses compactes, 38 et jusqu'à 60 pour 100 dans le tissu spongieux. Ce poids se réduit dans les os ordinaires à 24 ou 26 pour 100, si on le rapporte à l'os desséché. Les matières minérales forment de 70 à 60 pour 100 du poids de l'os à l'état naturel. Elles sont si bien unies à l'osséine que, même avec les plus forts grossissements, l'on ne saurait voir dans ce tissu le moindre dépôt minéral. Il ne se produit toutefois qu'une combinaison incomplète entre l'osséine et le phosphate: leur proportion relative est, en effet, assez variable, surtout si l'on passe d'un os à l'autre ou d'une espèce à l'autre; la matière terreuse descend même chez les poissons cartilagineux à 1,66 pour 100 du poids de l'os [1]. Mais il n'en existe pas moins entre l'osséine et la terre osseuse une véritable attraction élective telle qu'on ne peut priver l'osséine, fût-ce par les acides minéraux, de tout son phosphate terreux, ni précipiter un phosphate dans une solution de gélatine, sans qu'elle soit entraînée dans une proportion qui dépasse 10 et 15 pour 100 du poids du précipité.

La matière minérale de l'os est formée d'un mélange où prédomine le phosphate tribasique de chaux mêlé de phosphate de magnésie, de fluorure de calcium, de carbonate de calcium, de chlorure de sodium et d'acide carbonique libre en faible proportion.

Le phosphate de calcium forme de 84 à 87 pour 100 du poids de la terre osseuse; il est uni à une faible proportion de carbonate, chlorure et fluorure de calcium. Si l'on ne tient pas compte du fluor ni du chlore, qui réunis ne dépasseraient pas 1 à 1,7 pour 100 du poids des cendres, le reste des éléments de la terre osseuse répond à la formule :



$$6[(PO^4)^2Ca^3], 2\,CaCO^3 + 3\,H^2O \quad \text{ou} \quad Ca^{20}P^{12}O^{48}(2\,CO^3) + 3\,H^2O,$$

c'est-à-dire à une combinaison de 6 molécules de phosphate tribasique de chaux, avec 2 molécules de carbonate calcique et 3 molécules d'eau (*Aeby*). Cette constitution a la plus grande analogie avec

[1] L'osséine des arêtes de poisson n'est pas la même substance.

celle de l'apatite ou fluophosphate de chaux naturel ([1]). Le phosphate de magnésium doit jouer le même rôle que celui de chaux.

Le tableau suivant donne l'analyse centésimale du tissu osseux frais.

	OS LONGS (PARTIE COMPACTE)			OS PLATS ; OS COURTS		SUBSTANCE SPONGIEUSE		ARÊTES DE TURBOT
	Fémur — *V. Bibra*	Fémur — *Frerichs*	Fémur — *Heintz*	Occipital — *V. Bibra*	Atlas (garçon 2 mois) — *V. Bibra*	Fémur — *V. Bibra*	Fémur — *Frerichs*	
Osséine (état humide).	29,7	31,5	28,8	29,9	34,9	35,8	38,2	34,0
Graisses	1,3			1,3	1,0			
Phosphate de chaux. .	59,6	58,7	60,1	58,4	56,3	42,8	50,2	
Fluorure de calcium. .			3,5					
Carbonate de calcium.	7,3	10,1	6,4	8,0	6,1	19,3	11,7	66,0([1])
Phosphate de magnésie	1,3	»	1,2	1,4	1,0	1,0	»	
Chlorures.	0,7	»	»	0,9	1,7	0,99	»	

([1]) Renfermant par 100 : $CaO = 54,1$ et $P^2O^5 = 48,9$.

Les graisses varient normalement dans l'os de 1,5 à 11 pour 100. Elles sont le plus abondantes dans la partie spongieuse.

L'os contient de 16 à 60 pour 100 d'eau : les os spongieux en sont bien plus riches que les longs ; à l'état naturel, l'eau s'élève à 35 pour 100 dans les os du nouveau-né.

Le tableau suivant donne la composition des *cendres d'os*.

	MOUTON — *Heintz*	BŒUF — *Zalesky*	HOMME ADULTE — *Heintz*	HOMME ADULTE — *Zalesky*	ENFANT (*Recklinghausen*) — 14 jours	ENFANT (*Recklinghausen*) — 6 ans
Ca	38,5	40,7	38,6	40,1	37,7	38,0
PO^4. . . .	53,3	53,5	53,9	52,2	54,8	54,9
CO^3. . . .	5,6	8,4	5,5	7,8	7,1	6,9
Mg	0,6	0,3	0,5	0,3	0,5	0,3
Fl et Cl. .	2,0	0,7	1,6	0,4	»	»

([2]) Les proportions, confirmées par Hoppe-Seyler, de Ca (20 atomes) pour Ph (12 atomes), trouvées dans la terre osseuse, sont les mêmes que celles qu'on rencontre dans l'apatite $Ca^5P^3O^{12}$ (Fl, Cl) ou $Ca^{20}P^{12}O^{48}$ (Fl, Cl). Mais, dans la matière minérale de l'os, une partie du fluor et du chlore de l'apatite est remplacée, suivant nous, par le radical CO^3 de l'acide carbonique. La terre osseuse répond donc à $Ca^{20}P^{12}O^{48}$ (CO^3, Fl, Cl, I) : les radicaux Fl, Cl ou I pouvant remplacer CO^3 en proportions quelconques et réciproquement. M. A. Carnot a démontré qu'à mesure que l'os est soumis, dans le sol, après la mort, au phénomène de la fossilisation, les quantités de fluor, chlore ou iode y augmentent, tandis que CO^3 diminue proportionnellement.

Les nombres suivants sont dus à A. Carnot :

	HOMME.		BŒUF.	ÉLÉPHANT.
	Fémur.		Fémur.	Fémur.
Phosphate de chaux	87,45	87,87	87,52	90,13
— de magnésie. . .	1,57	1,75	1,53	1,96
Fluorure de calcium. . . .	0,35	0,37	0,45	0,47
Chlorure de calcium. . . .	0,23	0,30	0,30	0,20
Carbonate de chaux	10,18	9,23	11,96	7,27
Oxyde de fer	0,10	0,13	0,13	0,15

Les os fossiles contiennent une matière organique résiduelle de couleur brun orange ayant beaucoup d'affinité pour le phosphate de chaux dont il est très difficile de la séparer. Elle est azotée (*A. Gautier*).

Voici deux analyses d'os de l'ours des cavernes (*Ursus spelæus*) :

	A. Gautier. (Diaphyse d'humérus).	*Krocker.* —	
Eau	8,78	7,27	
Matière organique	5,24	7,53	
Phosphate tribasique de chaux . . .	75,68	74,33	90,93 *pour dosés.*
— de magnésie	0,23	0,24	
Carbonate de chaux.	5,15	0,84	
Fluorure de calcium	1,09	0,72	
Silice	1,74		
Alumine, fer	0,61		
Chlorure sodique.	0,10		
Sulfate calcique	0,48	9,07	
Oxyde de zinc.	0,15		
Plomb	trace.		
Total.	99,258	100,00	

De recherches faites sur le squelette des enfants, des jeunes lapins et des jeunes chiens, il résulte que les os deviennent plus pauvres en eau, et plus riches en cendres lorsque l'âge du sujet augmente.

La composition de l'os varie, chez le même individu, suivant la partie du squelette considérée. Dans 100 p., Frémy a trouvé : *fémur, humérus, tibia, occipital, crâne*, 64,1 à 64,6; *omoplate* 63,3; *vertèbres* 54,2 de matières minérales. D'après Von Bibra l'on a : *fémur, humérus* 68,5 à 69,2 de cendres; *omoplate* 65,5; *sternum* 51,4.

Les études de Sanson sur l'élevage du bétail ont établi que, par une alimentation abondante, les os rapidement développés sont plus minéralisés et plus denses que ceux des animaux ordinaires. L'on a : *fémur d'ossification précoce* : matière minérale 67,7; densité 1,34; *fémur ordinaire* : matière minérale 61,4; densité 1,27.

Contrairement à ce qu'on avait avancé, il n'existe pas de différence dans la composition des os des parties droite et gauche du corps.

Les os des herbivores et des cétacés sont plus riches en carbonates terreux que ceux des carnivores et des omnivores. Les os des oiseaux granivores sont plus chargés de sels calcaires et de silice.

On a voulu savoir si les isomorphes de l'acide phosphorique ou de la chaux pourraient se remplacer mutuellement dans l'os. Roussin a montré [1] qu'en ajoutant un peu d'arséniate de chaux à la nourriture des lapins, ce sel se substitue dans leur squelette à une partie des phosphates. Cette observation a été confirmée par G. Pouchet. D'après Papillon on peut substituer à la chaux, de la magnésie et de la strontiane, observation répétée plus tard par d'autres expérimentateurs.

Altérations, maladies des os. — Dans l'*ostéomalacie* les os sont profondément modifiés : les sels terreux diminuent, les cellules osseuses s'atrophient, la matière organique se gonfle et se transforme peu à peu en une substance qui, d'après certains auteurs, différerait très notablement de la substance normale de l'os : elle ne donnerait plus de gélatine par la coction.

D'après C. Schmidt, on trouverait dans les os d'ostéomalaciques de l'acide lactique libre [2]; d'après Lévy, chez ces malades toutes les matières minérales de l'os sont diminuées : cette diminution porte sur les phosphates autant que sur les carbonates. Or, si l'on traite un os frais par l'acide lactique, les carbonates sont plus attaqués que les phosphates. Il reste donc douteux, d'après cet auteur, que l'acide lactique qu'on trouve dans l'organisme des ostéomalaciques soit la cause de l'altération des os. Nous objecterons toutefois que le carbonate de chaux n'est pas libre dans l'os. Voici quelques analyses d'os ostéomalaciques.

	O. Weber	*O. Weber*	Fémur — *Lehmann*	Côte — *Lehmann*	Vertèbre — *Marchand*
Osséine, eau et substances solubles dans l'eau . .	49,99	51,26 [1]			
Matières grasses	23,40	23,39	78,38 [2]	74,24 [3]	83,32 [4]
Lactate de chaux. . . .	0,21	»			
Acide lactique libre. . .	1,31	»			
Phosphate de chaux. . .	18,86	20,18	17,36	21,02	12,56
Carbonate de chaux. . .	3,75	4,83	3,04	3,27	3,20
Phosphate de magnésie.	2,07	0,22	0,23	0,44	0,92

(1) Avec un peu de lactate de chaux et d'acide lactique libre. — (2) Y compris 0.57 de sels solubles dans l'eau, lactates, etc. — (3) Comprenant 0.65 des mêmes sels solubles. — (4) Y compris 1.98 des mêmes sels solubles.

On voit que dans ces os les parties minérales ont beaucoup diminué.

(1) *Journ. de Pharm.* (3), XLIII, 102.

(2) Weber et Heitzmann ont avancé qu'on peut rendre ostéomalaciques des chiens et des chats, en ajoutant de l'acide lactique libre à leur alimentation.

et que les matières grasses ont augmenté dans une forte proportion. Ces graisses peuvent varier de 6 à 30 pour 100 du poids total.

Le *rachitisme* n'a pas pour cause une dégénérescence du tissu osseux lui-même, mais bien une prolifération exagérée des éléments du cartilage destiné à disparaître, à l'état normal, par envahissement du tissu osseux. Celui-ci ne se formant qu'imparfaitement, les extrémités osseuses, et l'os lui-même, s'incrustent très incomplètement de sels terreux. Aussi ne verrons-nous point dans cette maladie les graisses, qui indiquent un état de dégénérescence, augmenter autant que dans l'affection précédente. La trame organique n'en est pas moins anormale; souvent même ces os ne donnent pas de gélatine par la coction. Quant à la partie minérale de l'os, elle est fortement diminuée.

Voici, d'après V. Bibra, des analyses d'os d'enfants rachitiques et comparativement celle d'os normaux d'un enfant de 2 mois. Elles sont rapportées à 100 parties d'os. Les matières minérales sont calculées pour 100 parties de cendres.

	Fémur sain	OS RACHITIQUES						
		Fémur	Tibia	Humérus	Crâne	Crâne	Tibia	Cubitus
Matières inorgan.	65,32	20,60	33,64	18,88	51,95	52,0	40,1	58,3
— organ.	34,68	79,40	66,36	81,12	48,05	48,0	59,9	41,7
Phosphate de Ca.	57,54	14,78	26,94	15,60	45,5	46,2	32,0	47,8
— de Mg.	1,03	0,80	0,81				1,0	1,2
Carbonate de Ca.	6,02	3,00	4,88	2,66	4,3	5,7	4,0	7,4
Sels solubles	0,73	1,02	1,08	0,62	»	»	0,7	1,8
Fluorure de Ca.	»	1,00	0,99		»	»	»	»
Osséine	33,86	72,20	60,14	81,12	47,6	46,5	54,1	35,6
Graisses	0,82	7,20	6,22		0,9	1,5	5,8	6,1

E. Voit a montré que si l'on donne aux animaux une nourriture très pauvre en sels de chaux, leurs os subissent une altération. Mais on ne peut reproduire ainsi le rachitisme que chez les jeunes animaux non encore totalement développés. Chez les adultes, la privation de sels terreux détermine une très lente transformation des os qui se raréfient et deviennent plus poreux qu'à l'état normal.

Comme l'a montré W. Edwards, et confirmé H. Weiske [1], il ne suffit pas d'ajouter à l'alimentation de la poudre d'os ou du phosphate de chaux pour qu'il y ait assimilation de ces matières minérales; il faut que les phosphates soient présentés à l'organisme tels qu'ils existent dans le pain, l'œuf et la viande.

[1] *Journ. f. Landwirtschaft.* XXI. *Jahrg.* 2 Heft. p. 139.

Dans les parties d'os *nécrosées*, les substances animales tendent à disparaître résorbées qu'elles sont petit à petit. Les phosphates terreux s'élèvent à 72 pour 100 et plus.

Dans *la carie*, les graisses s'exagèrent, la matière organique ne paraît pas changer sensiblement de poids; mais les matières minérales, en particulier les phosphates, tombent à 50 et même à 30 pour 100 au lieu du chiffre normal de 60 environ pour 100. On a signalé quelquefois dans ces os une augmentation sensible de sel marin.

Le *cal* ou production nouvelle d'une masse osseuse qui réunit deux parties fracturées n'a pas tout à fait la composition de l'os. En voici une analyse d'après Lassaigne :

Phosphate de chaux	32,5
Carbonate de chaux	6,2
Sels solubles	12,8
Matière animale	48,5

LES DENTS

La dent (fig. 40) est constituée par trois parties : 1° Le *corps de la dent*, qui forme la masse principale *d* et porte le nom *d'ivoire* ou *dentine*; 2° *l'émail c* qui couronne la dent et en revêt la partie externe non enchâssée; 3° le *cément* ou *substance ostéoïde b* composé de couches concentriques enveloppant la racine de la dent jusqu'au collet. La dent est percée, suivant les axes de ses racines, d'un ou plusieurs canaux *a* remplis par la *pulpe dentaire* où viennent s'épanouir les nerfs et vaisseaux.

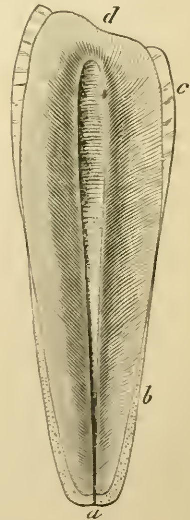


Fig. 40. — Coupe de dent incisive.

Dentine. — Elle se compose d'une substance organique imprégnée de sels calcaires et traversée par de nombreux vaisseaux parallèles allant de la pulpe vers la surface externe de la dent. Sa matière organique paraît être de l'osséine ; elle donne en effet de la gélatine par coction, sans acide chondroïtique. Les parois de ses canalicules résistent à l'eau chaude et semblent formées de tissu élastique.

On trouve dans la dentine, 10 pour 100 environ d'eau, 20 à 30 de matière organique fraîche; le reste, 80 à 70 pour 100, est minéral et répond à peu près à la composition de la terre osseuse.

Voici quelques analyses de dentine :

	Homme adulte.	Femme de 25 ans.	Bœuf.
Matière organique fraîche	27,61	20,42	27,7
Graisses	0,40	0,58	
Phosphate de chaux (et fluorures).	66,72	67,54	66,80
— de magnésie	1,08	2,49	0,54
Carbonate de chaux	3,36	7,97	2,50
Autres sels (Cl, Na).	0,83	1,00	1,90
	Von Bibra.		*C. Aeby.*

Émail. — Il forme un épithélium spécial constitué par des prismes microscopiques, à section hexagonale, posés perpendiculairement sur la dentine. Lorsqu'on a exposé les dents à 120°, on peut ensuite en séparer assez facilement l'émail. Quand on le soumet à l'action des acides forts, il laisse à peine 4 pour 100 d'un tissu membraneux brun, non gélatinisable par coction, accumulé surtout vers la surface profonde en contact avec la dentine. L'émail est assez dur pour rayer l'apatite; il est rayé par l'acier bien trempé. Ses matières minérales forment de 95 à 97 pour 100 de son poids chez l'adulte, 78 à 84 chez le jeune enfant, 90 chez le jeune porc. Il contient un peu moins de 1 pour 100 de fluor et de chlore uni aux phosphates et à une trace de fer. Voici quelques analyses de Hoppe-Seyler, rapportées à 100 parties d'émail :

	Enfant nouveau-né		Porc	Chien	Cheval	Éléphant
Phosphate et carbonate calciques	75,94	82,40	94,30	93,91	93,40	91,03
Chlorure de calcium. . . .	»	0,23	0,62	0,80	0,66	0,44
Phosph^{te} magnésien PO^4MgH.	2,16	2,37	2,73	6,81	1,68	2,75
Sels solubles.	22,29	0,35	0,15		4,74	»
Matières organiques		15,59	2,06			4,54

Cément. — Sa structure est tout à fait celle de l'os ordinaire avec ses corpuscules osseux caractéristiques. Sa composition se confond, d'après Frémy, avec celle de l'os. 100 parties de cément de dent de bœuf lui ont donné 67,1 de cendres, contenant : phosphate de chaux 60,7; phosphate de magnésie 1,2; carbonate de chaux 2,9.

VINGT-QUATRIÈME LEÇON

TISSU NERVEUX

LA MATIÈRE NERVEUSE

Lorsqu'on regarde au microscope une très mince lame taillée dans la moelle ou le cerveau dûment préparés, on aperçoit un enchevêtrement de cellules et de fibres diverses, comme encastrées dans un tissu connectif spécial qui porte le nom de *névroglie*. On ne sait pas encore complètement séparer les parties hétérogènes qu'on distingue dans la masse cérébrale sous un fort grossissement; les observations et réactions microscopiques nous ont instruits jusqu'ici mieux que les recherches de laboratoire sur la localisation des substances si variées qui entrent dans la composition du cerveau et des nerfs. Examinons donc comment le tissu nerveux est histologiquement constitué.

Examen microscopique des centres et des cordons nerveux. — Tout le monde sait que lorsqu'on fait une large entaille à travers un cerveau, la partie périphérique de la coupe est grise, tandis que la partie centrale est blanchâtre. Au microscope, la *substance grise* ou *corticale* est formée de cellules spéciales, rapprochées et comme noyées dans le ciment de la névroglie. La *substance blanche* ou centrale est au contraire surtout constituée par des fibres nerveuses, conductrices, soutenues par le même substratum conjonctif spécial.

D'après des évaluations très approximatives, un cerveau humain moyen du poids de 1 232 grammes contiendrait environ 710 gr. de substance grise et 521 gr. de substance blanche; soit pour 100 parties, 58 de la première et 42 de la seconde.

Ces mêmes substances, grise et blanche, se retrouvent dans la moelle avec une structure générale semblable, mais inversement placées; la partie grise forme au centre une sorte d'axe dont la coupe rappelle un peu un H majuscule, et les parties blanches sont placées à la périphérie.

Les cellules de la partie grise de la moelle, du cerveau ou des ganglions nerveux (fig. 41) sont de formes très diverses, arrondies, ovales ou prismatiques, de $0^{mm},09$ à $0^{mm},02$ de diamètre, terminées le plus généralement par de longs faisceaux en nombre variable (de 1 à 5 et plus) : ce sont les cellules nerveuses dites *multipolaires*. Ces prolongements se poursuivent en partie dans le corps même de la cellule, et se subdi-

visent à leurs extrémités centrifuges en une ramification de fibrilles minces qui s'enlacent et viennent au contact des prolongements fibrillaires des cellules voisines, mais ne se continuent pas directement avec eux. Certaines cellules nerveuses sont dénuées de tout prolongement et dites *apolaires*. Chacune d'elles possède un protoplasma en partie granuleux, en partie fibrilaire, comme parcouru par des trabécules qui le subdivisent en lobes souvent pigmentés, contenant un gros noyau vésiculeux muni de son nucléole. On ne connaît pas la composition de ce protoplasma pâle et mou des cellules nerveuses : on sait seulement qu'il contient des faisceaux de nucéline disséminés et qu'il constitue un milieu non réducteur, tandis que la partie blanche du cerveau est très réductrice (*Ehrlich*). La partie grise est faiblement acide (*Gscheidlen*). Parmi les granulations de ces cellules, les unes sont de nature protéique; d'autres se dissolvent dans l'éther (corps gras et analogues, cholestérine, lécithines, etc.) De ces cellules on retire des matières extractives azotées (créatine, xanthine), de l'inosite, des acides gras, de l'acide lactique de fermentation, des sels où dominent les phosphates alcalins et celui de magnésie, du chlorure de sodium, etc. Les cendres de ces cellules sont alcalines, différentes en ceci des cendres acides de la substance blanche. Cette observation semble exclure de la composition de ce protoplasma une proportion un peu élevée de substance riche en phosphore, en particulier de nucléine ou de lécithine, substances qu'on trouve surtout dans la partie blanche du cerveau et des nerfs.

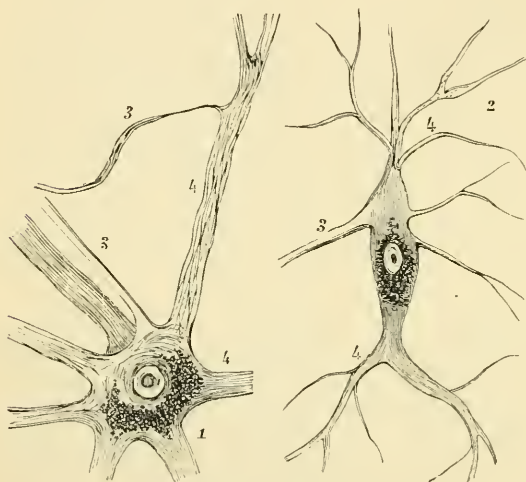


Fig. 41. — Cellules nerveuses multipolaires avec leur cylindre-axe 3 et leurs prolongements protoplasmiques 1 et 4.

Parmi les prolongements protoplasmiques de la cellule multipolaire, il en est généralement un qui, au lieu de se ramifier finement comme les autres jusqu'à former de très fins filaments, se continue généralement sans subdivisions et finit par s'entourer d'une gaine spéciale constituant ainsi un cylindre nerveux. L'ensemble de ces cylindres réu-

nis grâce au tissu conjonctif de la névroglie ([1]) forme la partie blanche du cerveau, de la moelle et des cordons nerveux.

Un *nerf* est composé d'un grand nombre de faisceaux nerveux entourés d'une gaine propre. De véritables cloisons partant de la face interne de cette gaine embrassent les tubes nerveux isolés ou par groupes : (*périnèvre* ou *gaine de Henle*).

Trois parties distinctes constituent un tube nerveux complet (fig. 42), un filament central (C, *cy*), *fibre-axe* ou *cylinder axis*; une substance intermédiaire, *moelle nerveuse* ou *myéline m*, et une gaine protectrice extérieure, ou *gaine de Schwann*. A intervalles réguliers espacés de 1 millimètre environ, cette gaine subit des étranglements *a* qui la divisent en véritables cellules allongées munies d'un, et quelquefois de deux noyaux placés contre la gaine même (*Ranvier*). Ces étranglements successifs ne compromettent pas la continuité du cylindre-axe central qui se prolonge de cellule en cellule; seule la myéline disparaît au niveau des étranglements.

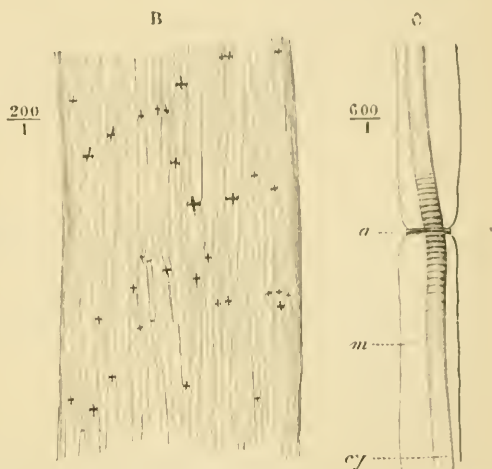


Fig. 42. — B, faisceaux nerveux. — C, tube nerveux isolé après imprégnation d'argent : *a*, étranglement annulaire de la gaine; *m*, gaine médullaire; *cy*, cylindre-axe.

La gaine de Schwann paraît formée de kératine; en effet, le suc gastrique dissout toutes les parties du nerf sauf cette enveloppe. Le *cylindre-axe*, partie principale du nerf et qui seule existe dans beaucoup de cas (grand sympathique, nerfs des invertébrés, etc.), est comme engainé dans une mince couche protoplasmatique qui la sépare de la myéline. Ce cylindre-axe est constitué par une substance protéique, soluble dans l'acide chlorhydrique au millième, qui se gonfle par l'acide acétique étendu, et se dissout peu à peu dans l'ammoniaque, les solutions alcalines faibles, le sel marin au dixième ([2]). Il réduit le chlorure d'or, durcit par

([1]) La névroglie passe pour appartenir au tissu conjonctif dont elle possède la structure générale. Toutefois ce tissu se gonfle dans l'acide acétique et se fluidifie dans les alcalis, tandis que le tissu conjonctif reprend son aspect ordinaire lorsqu'après l'action des alcalis, on acidifie la préparation. La névroglie durcit par l'acide nitrique qui dissout peu à peu le tissu cellulaire.

([2]) Suivant Demoor, le cylindre-axe est composé d'une matière périphérique dense et d'une matière centrale liquide, dont la composition varie aux étranglements *a*.

l'acide chromique et le sublimé, et s'imprègne facilement de matières colorantes. La substance qui le compose ne donne pas de gélatine par coction, mais finit par se dissoudre dans l'eau à 100°.

La myéline enveloppante paraît surtout formée de graisses, de lécithine, de cérébrine, de cholestérine et d'une petite quantité d'albuminoïdes. Elle est à peu près insoluble dans l'eau qui la gonfle et forme avec elle une sorte d'empois transparent (*protagon*). Elle est molle et s'écrase facilement. Elle se dissout partiellement dans l'alcool et l'éther et se colore en noir par l'acide osmique.

Existe-t-il des différences de composition entre les divers nerfs? Ehrlich a avancé que le bleu de méthylène introduit dans le sang des animaux durant la vie, colore les fibres-axes de tous les nerfs sensitifs et de ceux qui vont aux muscles lisses seulement et non les autres nerfs.

La matière du nerf est altérable. A l'état frais elle est très légèrement alcaline; un peu après la mort elle s'acidifie et sa myéline lactescente ou vitreuse, mais homogène, se coagule. Le cylindre-axe lui-même finit par tomber en déliquium et par se mélanger avec la myéline. La tétanisation de l'animal par la strychnine ou l'électricité, le chauffage à 45° ou 50°, acidifient le nerf.

ÉTUDE CHIMIQUE DU TISSU NERVEUX [1]

Nous avons dit plus haut que la matière des nerfs et de la partie blanche du cerveau est légèrement alcaline, la partie grise un peu acide. Le poids spécifique de la substance blanche est de 1,040, celui de la substance grise de 1,053. Les nerfs perdent, par dessiccation, 70 à 80 pour 100 d'eau : la partie blanche de la pulpe cérébrale 64 à 75 pour 100; la partie grise 82 à 88; la moelle 66 pour 100 environ. Il

[1] Vauquelin fit, vers 1812, la première tentative d'analyse immédiate un peu satisfaisante du cerveau. Il en sépara par l'alcool une *matière blanche spéciale* (*protagon actuel*) et une substance cristallisable qu'il nomma *stéarine cérébrale* et que Chevreul reconnut comme espèce et appela cholestérine. Frémy, en 1841, découvrit l'acide phosphoglycériqué parmi les produits de dédoublement de la substance blanche de Vauquelin. En 1847, Gobley, à la suite de ses beaux travaux sur le jaune d'œuf (*Journ. de Pharm.*, (3), XI, 409; XVII, 412, et XVIII, 107), découvrit dans le cerveau *une substance se dédoublant sous l'influence des alcalis en acides oléique, margarique, phosphoglycérique* et *ammoniaque* (A cette époque les ammoniaques composées n'étaient pas connues). Il montra que la *matière visqueuse* qui donne lieu à ce dédoublement est formée, d'une part, de *lécithine* douée de toutes les propriétés de la substance grasse blanche de Vauquelin, de l'autre, d'un corps neutre, *la cérébrine*. C'est cette cérébrine que W. Müller parvint à obtenir ensuite à l'état de pureté, en même temps que l'inosite que Scherer avait extraite déjà du tissu musculaire.

En 1865, Liebreich refaisant le beau travail de Gobley (qu'il devait ignorer, puisqu'il n'en tint nul compte), retrouva de nouveau la *matière grasse blanche* du cerveau, la *lécithine* de Gobley, et l'appela *protagon*. Il remarqua toutefois que ce corps bouilli avec les alcalis donne non pas de l'ammoniaque, mais un alcaloïde complexe, *la névrine*.

n'y a donc pas identité de composition entre les parties grise et blanche. Malheureusement, l'étude spéciale de la matière des cordons nerveux isolés n'ayant pu être encore faite, ce que nous allons dire du tissu nerveux s'appliquera au cerveau et à la moelle pris en leur entier.

Les substances qui entrent dans la composition de ces organes sont l'eau, les albuminoïdes, la kératine, la nucléine, la cérébrine, les lécithines, la cholestérine, les graisses, l'inosite, le glycogène, les matières extractives azotées, l'acide lactique ordinaire et les sels minéraux. Nous venons de voir rapidement comment ces corps se localisent.

Halliburton a trouvé dans les différentes parties du système nerveux chez l'homme, le singe, le chien, le chat et le lapin des quantités relatives d'eau et de résidu sec, dont la moyenne est ici donnée :

		Eau.	Résidu sec.
Cerveau.	Substance grise.	83,5	16,5
	— blanche.	69,9	30,1
Cervelet.		79,8	20,2
Moelle cervicale.		72,5	27,5
— dorsale.		69,7	30,3
— lombaire.		72,6	27,4
Nerf sciatique		61,3	38,7

Les substances protéiques entrent pour une assez forte proportion dans la constitution du résidu sec de la substance nerveuse : 51 pour 100 dans la substance grise; 33 pour 100 dans la substance blanche du cerveau; 42 pour 100 dans le cervelet; de 28 à 33 pour 100 dans la moelle; 29 pour 100 dans le nerf sciatique D'après Halliburton, il y aurait dans la substance nerveuse, trois substances protéiques : une *neuroglobuline* α, coagulable à 47°; une *neuroglobuline* β coagulable de 70° à 75°; une *nucléoalbumine* coagulable à 56°-60°. On n'y trouverait ni peptone, ni protéoses, ni myosine, ni albumine.

Les matières solubles dans l'éther (graisses et cholestérines) sont beaucoup plus abondantes dans la partie blanche que dans la partie grise du cerveau; elles semblent, en effet, former avec la cérébrine la partie principale de la myéline qui entoure et isole le *cylinder axis*. De ces corps solubles dans l'éther, la substance grise du cerveau ne fournit que 3,4 pour 100 à l'état frais, et la partie blanche 16,5 pour 100.

La cérébrine (p. 162), substance insoluble ou peu soluble dans l'alcool, répondant à la formule $C^{17}H^{33}AzO^{3}$ se rencontre surtout dans la substance blanche dont elle forme 3 pour 100, et à l'état de traces seulement dans la grise. On a dit qu'elle paraît faiblement unie aux lécithines. Celles-ci se dissolvent comme la cérébrine dans l'alcool tiède et forment de 3 à 4 pour 100 du poids de la pulpe cérébrale. On en retire jusqu'à 11 pour 100 de la substance blanche. En somme la partie blanche du cerveau con-

tient de 15 à 19 pour 100 de substances solubles dans l'éther et l'alcool, et la partie grise, seulement 5 à 6.5 pour 100; mais la moelle épinière cède près de 25 pour 100 de son poids à ces mêmes dissolvants. De ces substances que dissolvent l'éther et l'alcool, la cholestérine forme le tiers environ; à côté d'elle on trouve des graisses neutres (stéarine, oléine, margarine) en petite quantité, et des lécithines.

L'inosite se rencontre constamment, quelquefois en assez grande abondance, dans le tissu nerveux; le glycogène l'accompagne.

A ces divers corps il faut ajouter toute une série de matières dites extractives : acides gras libres, acide lactique de fermentation (probablement produit *post mortem*), créatinine, xanthine, sarcine, guanine, acide urique, jécorine, mais jamais de tyrosine. Dans quelques cas pathologiques, de la leucine et de l'urée normale chez quelques poissons.

Lorsqu'on a épuisé le cerveau par l'eau, l'alcool et l'éther, il reste une pulpe insoluble qui renferme 2,93 pour 100 de soufre, et 1,6 pour 100 de cendres. Elle forme 15 à 20 pour 100 du poids de la masse cérébrale desséchée. Cette matière, soumise au suc gastrique, diminue de poids par digestion de ses protéides, et laisse un résidu (0,14 pour 100 de cerveau frais, d'après Geoghegan) formé de nucléines qu'on peut enlever par la soude à 20 pour 1000, et une substance qui, débarrassée de nucléine, jouit des propriétés de la kératine (p. 115). Elle résiste à la plupart des réactifs et ne se dissout que dans l'acide sulfurique ou dans la potasse chaude et assez concentrée. Mais elle fournit avec l'acide sulfurique étendu et bouillant plus de tyrosine et moins de leucine que la kératine ordinaire. Kühne lui a donné le nom de *neurokératine*. Elle forme le névrilemme et ses cloisons.

Le cerveau frais laisse de 0,2 à 0,7 pour 100 de cendres. Voici leur composition pour 1 000 parties de substance fraîche, d'après Geoghegan :

	I.	II.
Cl	0,42	1,06
PO^4	0,85	1,39
CO^3	0,25	0,33
SO^4	0,14	0,13
$(PO^4)^2Fe^2$	0,09	0,30
Ca	0,02	0,02
Mg	0,06	0,07
K	0,58	1,52
Na	0,45	0,78
	2,94	5,34

On voit que les éléments prédominants de ces cendres sont les chlorures et phosphates de potassium, mêlés d'un peu de carbonates, pourvu qu'on évite durant l'incinération l'acidification due à la combustion du

phosphore des lécithines. On a signalé aussi un peu de fluor dans les cendres du cerveau.

Les analyses suivantes, dues à Petrowsky, donnent une idée de la composition des parties grises et blanches du cerveau à l'état frais :

	Substance grise.	Substance blanche.
Albuminoïdes et collagènes	10,19	7,80
Lécithines	3,16	3,14
Cérébrine	0,10	3,01
Cholestérine et graisses.	3,44	16,64
Kératine et substances diverses	1,23	1,07
Sels	0,26	0,18
Eau.	81,62	68,25

Voici la composition des parties grises et blanches du cerveau calculée à l'état sec, d'après Baumstark.

	Substance blanche.	Substance grise.
Eau.	69,53	77,00
Graisses.	30,47	23,00
Protagon.	2,51	1,08
Substances organiques insolubles.	5,00	6,08
Cholestérine libre.	1,82	0,63
— combinée.	2,69	1,75
Nucléine.	0,29	0,20
Neurokératine	1,89	1,04
Sels minéraux	0,52	0,56

Examen particulier des substances composant le tissu nerveux. — Nous avons déjà étudié séparément dans notre Ire *Partie* les diverses substances qui composent ce tissu : les *lécithines*, le *protagon*, la *cérébrine*, la *nucléine*, la *cholestérine*, les *divers corps albuminoïdes*, etc. Nous n'aurons à donner ici que quelques renseignements complémentaires sur ces corps.

Lécithines (p. 164). — On sait qu'il en existe plusieurs variétés se dédoublant sous l'action des alcalis en *acides gras divers* (acides stéarique, palmitique, oléique, etc.), *acide phosphoglycérique* et *nevrine*, quelquefois bétaïne.

Protagon. — Le protagon a été étudié page 161.

Cérébrine, homocérébrine, encéphaline. — Ce sont les mêmes substances que la cérébrote de Couerbe, l'acide cérébrique de Vauquelin, la *phrénosine* de Tudichum. On les a décrites dans cet ouvrage (p. 162). La proportion d'encéphaline serait d'après Darnes d'environ le quart de la cérébrine. D'après Baumstark, le cerveau frais ne renfermerait pas de cérébrine libre.

Nucléine (p. 123). — La nucléine de la substance cérébrale est la

plus pauvre en phosphore. On rencontre dans les tissus nerveux de la *paranucléine* apte à attirer les couleurs acides, et non plus les couleurs basiques d'aniline. L'on a déjà fait remarquer que l'eau bouillante suffit à dédoubler la nucléine en acide nucléinique et albumine.

Cholestérine. — Elle paraît constituer un produit de décomposition de la matière nerveuse. Le sang de la carotide en contient par litre $0^{gr},97$, celui de la jugulaire $1^{gr},54$ (*Flint*). La cholestérine semble liée à la lécithine et le plus souvent elle l'accompagne, même dans le règne végétal, par exemple dans les cellules de la graine en voie de germination.

Analyse immédiate du cerveau. — Nous avons déjà donné des renseignements qui permettent de séparer en divers groupes les substances qui composent le cerveau. La méthode suivante permet de faire l'analyse immédiate complète de cet organe.

Le cerveau frais d'un animal est suspendu dans une atmosphère d'éther et privé soigneusement de sang par injection d'eau légèrement éthérée à travers les carotides. Il est ensuite broyé dans de l'éther aqueux ordinaire, et la pulpe placée dans un nouet suspendu au sein de ce dissolvant qu'on renouvelle de temps en temps. Une partie aqueuse se réunit au fond du vase : elle renferme les albumines qu'on sépare par les procédés connus, des sels solubles, des lactates, des matières extractives.

La solution éthérée surnageante est concentrée par ébullition : il s'y dépose des flocons de protagon; on filtre et précipite par de l'alcool à 95°. Il se fait bientôt une cristallisation de cholestérine fusible à 145°. La liqueur mère, distillée dans le vide vers 40°, fournit encore beaucoup de cholestérine après saponification par la potasse, ainsi que des matières extractives.

La pulpe cérébrale épuisée par l'éther et restée dans le nouet est traitée *à froid* par de l'alcool à 85° centés., puis à 90° centésimaux, enfin par de l'alcool absolu. En reprenant le résidu insoluble par de l'alcool à 85° centésimaux, et à la température de 45°, on enlève une substance blanche confusément cristalline, c'est le protagon de Liebreich. Celui-ci, bouilli avec l'eau de baryte, donne peu à peu de la cérébrine fusible à 172°.

Après ces traitements, on épuise encore la masse cérébrale par de l'alcool bouillant qui enlève des substances neutres, puis par l'eau bouillante qui fournit des composés acides divers. Le résidu mis à digérer avec de la pepsine chlorhydrique cède à ce dissolvant ses matières albuminoïdes digestibles et laisse un mélange de neurokératine et de nucléines qu'on sépare en épuisant par de la soude à 2 pour 100 qui dissout ces dernières.

ACTIVITÉ CÉRÉBRALE

Le nerf inactif dégénère comme le muscle qui ne travaille plus s'atrophie. Tout phénomène d'activité nerveuse produit dans le cerveau ou dans la moelle un mouvement de désassimilation en même temps que d'assimilation corrélative : d'après Moritz Schiff il suffit de la sensation la plus simple perçue par un animal, tel que le passage devant ses yeux d'une bande de papier diversement colorée, pour qu'à chaque changement de couleur le cerveau s'échauffe d'une façon appréciable.

Il n'est donc pas douteux que toute sensation, tout acte qui met le cerveau en activité soit accompagné d'une dépense d'énergie et réciproquement, que toute transmission au cerveau d'une énergie d'origine extérieure, pourvu qu'elle se fasse par les voies naturelles des conducteurs nerveux, produise dans les centres nerveux une impression et, généralement, à sa suite un acte de perception.

Les phénomènes nerveux ou cérébraux qui précèdent et préparent la perception, aussi bien que ceux qui suivent la volition et en produisent les manifestations extérieures sont physico-chimiques. Ils ont, en effet, tous les caractères des phénomènes matériels. Le nerf au repos est alcalin; à l'état d'activité, il tend vers la réaction acide; le cerveau s'échauffe lorsqu'il travaille, et tout le corps participe à cet échauffement; en même temps l'acide carbonique exhalé augmente (*Davy*); les matières extractives ou excrémenticielles augmentent aussi; la cholestérine apparaît en plus grande proportion. La quantité absolue d'acide phosphorique éliminé durant le travail cérébral diminue, les phosphates alcalins diminuent, mais les phosphates terreux croissent dans les urines, pendant que la production de l'urée paraît s'exagérer un peu. La folie maniaque active la nutrition générale, accroît l'élimination de l'azote et de l'acide phosphorique dans les périodes d'agitation, et la diminue dans celles de dépression (¹).

Réciproquement, enlève-t-on au cerveau son excitant chimique naturel, l'oxygène, ses fonctions languissent, son excitabilité diminue, la somnolence et les paralysies apparaissent.

L'influx nerveux parcourt le nerf avec une certaine vitesse parfaitement mesurable : la transmission centripète, comme la transmission centrifuge nécessitent un certain temps. La durée de l'acte lui-même par lequel une impression cérébrale est transformée en perception et en idée a été mesurée : elle varie, en moyenne, de 0″,2 à 0″,09 et 0″,03. Le temps nécessaire pour produire les modifications d'où résulteront l'acte de discernement le plus simple (perception de la variation d'une

(¹) Mairet, *C. R.*, XCIX, 284 et 330.

couleur) est mesurable ; il oscille entre 1 à 6 centièmes de seconde.

Tous ces caractères physiques ou chimiques : chaleur produite, transformations matérielles de substances, temps nécessaire à chacune de ces réactions, etc., sont les témoins irrécusables de la matérialité de ces phénomènes cérébraux qui amènent l'impression, qui précèdent la sensation ou qui suivent la volition.

Mais ces actes ne sont pas l'*idée* elle-même, pas même la *conscience*, la *perception* de la modification subie, en un mot la *sensation*. Cette conscience, c'est la connaissance, la *vue* intérieure des impressions qui furent produites dans l'organe récepteur, aussi bien que de l'ordre de ces perceptions successives et de leurs rapports de forme ou de nombre. *La pensée, l'idée résulte de la comparaison de ces perceptions intimes, entre elles et avec les perceptions antérieures.* L'impression a été un acte matériel, mais la *conscience* de cette impression, à plus forte raison sa *comparaison* avec les impressions et les faits conscients antérieurs, ne le sont plus. Ces phénomènes de comparaison, de jugement, qui constituent la pensée elle-même, se passent dans le silence du cerveau, *après que les impressions ont été reçues*. Il ne faut point, faute d'analyse exacte, ou par parti pris, les confondre avec les phénomènes physico-chimiques qui ont amené l'impression, ni même avec cette impression matérielle, à laquelle s'arrête toute la suite des phénomènes d'ordre physico-chimique qui précèdent la conscience et la pensée. L'impression voilà l'acte matériel. La conscience, la *vue* de cette impression *déjà produite*, sa comparaison avec des impressions déjà reçues se produisent à la suite de phénomènes physico-chimiques, mais ne résultent pas de leur transformation ; car une vue, une perception, ne peut avoir d'équivalent mécanique.

De même, la *détermination d'agir* ou la *volonté* n'est ni l'acte qui impressionne le cerveau et qui précède la volition, ni celui qui suit ce phénomène psychique et qui se traduit en réactions physico-chimiques, particulièrement en influx nerveux qui, transmis par exemple à nos muscles, excite le mouvement, l'acte ou l'effort mécaniques.

Un cerveau qui pense s'échauffe ou se refroidit, peu importe, parce que les phénomènes qui l'impressionnent et qui précèdent ou suivent la pensée sont physiques et chimiques ; mais les phénomènes *qui suivent l'impression matérielle*, savoir la conscience des impressions, leur comparaison, le raisonnement qui déduit les causes passées et les effets à venir, la volonté qui décide et précède les phénomènes physico-chimiques de l'activité volontaire, *toute cette succession d'états reste sans équivalence matérielle ou mécanique*. Ces phénomènes de l'entendement ne dépensent pas d'énergie physique, chimique ou mécanique. Sentir, comparer et vouloir *ce n'est pas agir*. Or, l'impression et l'acte seuls

sont matériels et transmuables dans les différentes formes de l'énergie.

Descartes a dit : « On vit et on agit physiquement, mais on pense métaphysiquement. » Telle est encore la doctrine de nos plus célèbres physiologistes modernes et de nos grands physiciens. Telle est aussi l'opinion de M. Berthelot, ainsi que nous le verrons dans notre dernière leçon.

« Les actes psychiques, écrit M. Chauveau, ne peuvent rien détourner de l'énergie qui fait naître le travail physiologique et qui est intégralement restituée sous forme de chaleur sensible. » (*Revue scientifique*, 1888.) Et Hirn : « Lorsque nous nous servons des termes de *travail physique* et de *travail de tête* pour désigner l'*acte même* par lequel s'engendre un phénomène dynamique ou une pensée, nous nous servons d'expressions probablement des plus correctes. Mais lorsque nous étendons le terme de travail intellectuel au *produit même de l'acte* cérébral, nous ne recourons plus qu'à une métaphore.... Qu'il se produise dans le cerveau qui travaille des sécrétions spéciales résultant du fonctionnement même de l'organe, cela est non seulement possible mais probable; mais confondre ces sécrétions avec le produit réel du travail de l'intelligence, ce sont là des énormités auxquelles peut seul conduire l'esprit de système [1]. »

VINGT-CINQUIÈME LEÇON

TISSUS DES GLANDES. — ÉPITHÉLIUMS.

Nous réunirons dans cette Leçon les données que l'on possède sur la constitution chimique des glandes et sur les épithéliums, guidés ici par un ensemble de considérations physiologiques, bien plus que par l'analogie de constitution de ces organes le plus souvent formés de tissus très différents entre eux. En fait, les glandes dérivent d'une transformation dans la forme et d'une spécialisation dans les fonctions des épithéliums tégumentaires. Ce sont des organes ouverts ou clos, formés par la réunion d'un grand nombre de cellules spécifiques chargées de produire un suc propre qu'elles sécrètent et versent directement ou indirectement au dehors.

Un tissu glandulaire se compose : 1° d'une trame ou charpente membraneuse, espèce de réseau généralement formé de tissu connectif réticulé, mêlé ou non de fibres élastiques et musculaires. Cette trame constitue pour ainsi dire le squelette de la glande, l'organe de soutien : elle

[1] HIRN, 1887. *La thermodynamique et l'étude du travail chez les êtres vivants.*

paraît analogue de composition au tissu du sarcolemme, mais elle se dissout plus facilement que lui dans les bases diluées et les acides; 2° de cellules spéciales contenant une masse hyaline protoplasmique et des nombreuses granulations; elles engendrent le plus souvent une diastase ou ferment propre à chaque glande; 3° de nerfs et de vaisseaux.

Nous étudierons d'abord les glandes à canaux sécréteurs, puis les glandes closes telles que la rate, le corps thyroïde, le thymus, etc.

A. — GLANDES A CANAUX SÉCRÉTEURS

(a). — *Glandes du canal digestif.*

Les glandes salivaires, gastriques, pancréatiques, ainsi que le foie seront, à propos de la digestion, étudiés au point de vue des produits qu'ils sécrètent. Nous nous bornerons à donner ici quelques détails sur la constitution histologique ou chimique de ces organes.

Glandes salivaires. — Elles sont enveloppées dans une capsule de tissu connectif fibreux d'où partent des trabécules qui subdivisent la glande en lobes, lobules et acinus. Dans ces septums se trouvent quelques fibres élastiques et des cellules lymphatiques. La partie sécrétante de la glande est formée d'alvéoles tapissées, suivant le lieu et l'espèce, de deux sortes de cellules séparées par un ciment semi-fluide : de ces glandes, les unes dites *albumineuses*, de forme prismatique ou pyramidale (fig. 43), sécrètent la salive vraie; les autres dites *muqueuses* donnent le mucus. Les cellules albumineuses sont petites, granuleuses, foncées, dépourvues de mucine; elles se colorent par le picrocarmin. Les cellules muqueuses produisent de la mucine, semi-liquide ou gélatineuse.


Fig. 45.
Glande salivaire.

Glandes gastriques. — A la surface de la muqueuse de l'estomac s'ouvrent, du côté du *cardia*, des cellules caliciformes qui sécrètent du mucus. Sur le reste de l'estomac prédominent, serrées côte à côte et pénétrant dans la profondeur de la muqueuse, des glandes dites *glandes à pepsine* (fig. 44). Leurs culs-de-sac reposent sur un tissu cellulaire lâche sous-muqueux *e*, pénétrant entre les glandes, au-dessous duquel règne une épaisse stratification de tissu musculaire lisse : c'est à travers ce tissu que passent les conduits excréteurs des glandes pepsiques qui vont s'ouvrir à la surface de la muqueuse. Le canal tubuleux

de la glande est presque entièrement rempli par une rangée de petites cellules à noyaux, pâles, transparentes, qui ne se colorent pas par le carmin et contiennent de la mucine. Plus bas dans le cul-de-sac, des cellules beaucoup plus grosses, foncées, rares, forment à la surface extérieure du tube glandulaire des renflements moniliformes : ce sont les vraies cellules formatrices de pepsine. Le contenu de ces dernières est acide, granuleux, sans mucine, colorable par le carmin. Enfin des cellules dites *bordantes*, claires, nombreuses, *b*, sont chargées de l'excrétion de l'acide chlorhydrique.

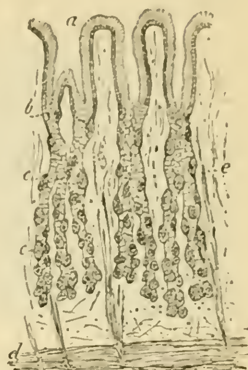


Fig. 44. — Glandes à pepsine de l'estomac.
a, ouverture du conduit glandulaire à la surface libre de la muqueuse ; *b*, cellules bordantes ou claires à acide chlorhydrique ; *c*, cellules à pepsine ou sombres ; *d*, *e*, fibres musculaires lisses.

Glande pancréatique. — La glande pancréatique possède une structure tout à fait analogue à la glande salivaire. Les cellules sécrétantes des acinus (fig. 45) sont prismatiques et présentent une zone externe homogène et une zone interne finement granuleuse. Nous reviendrons sur ce point à propos de la digestion. Outre ses trois ferments, dont on parlera à propos de la digestion, cette glande contient beaucoup de leucine et de tyrosine, de l'adénine, de la guanine, de la xanthine et de la sarcine en faibles quantités, de l'acide lactique, etc. Le pancréas, alcalin durant la vie, devient acide et se putréfie rapidement après la mort.

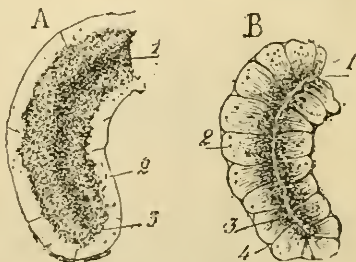


Fig. 45.
Cul-de-sac de la glande pancréatique.
A, avant la sécrétion ; B, après.

Glande hépatique. — Une mince membrane séreuse enveloppe le foie. Sa couche interne ou endothéliale, de nature connective, envoie au niveau du hile de l'organe des prolongements lamelleux qui divisent la glande en nombreux lobules ou acinus polyédriques de 1 millimètre de diamètre environ. Les vaisseaux qui ont pénétré par le hile se logent dans cette trame lamelleuse et entourent les acinus (fig. 46).

La substance de chaque acinus est composée de cellules polygonales uniformes *b*, de 2 à 3 centièmes de millimètre. Ce sont les cellules propres du foie. Chacune d'elles contient un protoplasma granuleux réticulé et un noyau, souvent des granulations pigmentaires. L'éosine

teint le contenu de ces cellules. Elles sont riches en graisses et en glycogène. On y trouve de la cholestérine et de la lécithine. La safranine colore en rouge intense les corpuscules du noyau de ces cellules.

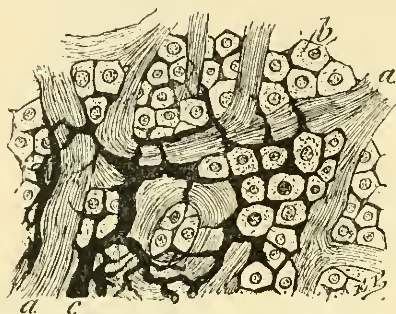


Fig. 46. — Cellules dans les vaisseaux sanguins et biliaires du foie.

La réaction du foie frais est alcaline : elle devient acide après la mort.

Le foie contient des substances protéiques, du glycogène, des matières grasses, des substances extractives diverses, des matières minérales.

On peut retirer du tissu hépatique, une globuline coagulable à 45°-50°, une autre coagulable à 56° comparable au myosinogène : c'est l'*hépatoglobuline* d'Halliburton; une troisième coagulable à 69°-70°; enfin une nucléoalbumine coagulable à 70°-73°. On y trouve en outre d'autres substances protéiques non encore déterminées.

Le foie renferme des graisses neutres et des lécithines. Dans certaines conditions la quantité de graisses augmente considérablement : suivant que leur accumulation correspond à une diminution des autres matières fixes ou non, il y a dégénérescence ou infiltration graisseuses. Voici des moyennes de la quantité pour 100 de graisses contenues dans ce tissu :

	Eau.	Graisses.	Autres substances fixes.
Foie normal.	77,0	2,0 à 3,5	20,7-19,5
Dégénérescence graisseuse.	81,6	8,7	9,7
Infiltration graisseuse. . .	61,6-62,1	19,5-24,0	18,4-14,5

La quantité de glycogène du foie varie beaucoup; très faible chez l'animal soumis à un jeûne prolongé, elle est au contraire considérable chez l'animal abondamment nourri d'hydrates de carbone. Dans les conditions ordinaires d'alimentation mixte et de travail moyen, on trouve dans le foie de 10 à 40 pour 1000 de glycogène. Après un repas riche en féculents, le foie peut en contenir de 120 à 160 pour 1000.

Parmi les matières extractives du foie signalons l'urée et les corps de la série xanthique. Dans 1000 parties de cette glande, Kossel a trouvé 1,97 de guanine, 1,34 d'hypoxanthine, 1,21 de xanthine.

Les extraits du tissu hépatique dans l'eau salée à 7 pour 1000 et à froid sont très toxiques. Les animaux auxquels on a injecté ces extraits sont frappés d'une lassitude extrême; leurs pupilles sont con-

tractées. Après 1 à 2 heures, la diarrhée apparaît et ils meurent dans la prostration (*Roger*). Ces phénomènes tiennent surtout aux albuminoïdes dissous, car la liqueur après coagulation par la chaleur est fort peu toxique. Des extraits d'organes, celui de foie est le plus vénéneux.

Voici, d'après *V. Bibra*, des analyses de tissus hépatiques rapportées à 1000 parties. Le jeune homme dont le foie fut analysé était mort à la suite d'une chute :

	Homme.	Bœuf.
Eau	761,7	713,9
Parties insolubles	94,4	112,9
Albumines solubles	24,0	23,5
Matières collagènes	33,7	62,5
Graisses	25,0	32,8
Matières extractives	60,7	49,1

Le foie contient 1 pour 100 de matières minérales. Elles ont la composition suivante pour 1000 parties de ce tissu (*Oidtmann*) :

	Foie d'un homme.	Foie d'un enfant.
Potasse	25,23	34,72
Soude	14,51	11,27
Magnésie	0,20	0,07
Chaux	3,61	0,33
Chlore	2,58	4,21
Acide phosphorique	50,18	42,75
— sulfurique	0,92	0,91
Silice	0,27	0,18
Oxydes de fer	2,74	5,45
Autres oxydes métalliques (Pb, Cu, etc.)	0,16	

La teneur en fer du foie (bien débarrassé de sang par lavages prolongés) varie considérablement avec l'âge du sujet. Les analyses de Zaleski, de Bunge, de Lapicque ont montré qu'il est infiniment plus riche en fer à la naissance et pendant la vie embryonnaire, qu'à l'âge adulte :

Fer, d'après Lapicque, dans 100 *grammes de foie lavé de lapin.*

à 11 jours	$0^{gr},2$
à 21 —	$0^{gr},14$
à 5 mois	$0^{gr},040$

De même, d'après Krüger, 100 grammes de foie de veau contiennent à la naissance $0^{gr},18$ de fer et seulement $0^{gr},032$ après 4 semaines.

Chez l'homme, le foie contient en moyenne 0,23 pour 1000 de fer, chez la femme, 0,08 (*Guillemonat, Thèse de Paris*, 1896). Le jeûne, même prolongé ne fait pas varier ces nombres, pas plus que les divers processus pathologiques.

Les cellules du foie, rapidement broyées avec du glycogène et du glycose, détruisent rapidement l'hémoglobine et forment un pigment brun spécial qui paraît précéder la formation de la bilirubine et des acides biliaires. Ceux-ci se produiraient aux dépens de l'albuminoïde dérivé du dédoublement de l'hémoglobine (*Authin*, *Klein* et *Hofmann*).

Glandes à mucus. — Dans les muqueuses de la bouche, des voies respiratoires, de l'estomac, de l'intestin, et dans les glandes muqueuses, on trouve des cellules spéciales serrées quelquefois les unes contre les autres, d'autres fois clairsemées, cellules qui portent le nom de *caliciformes* (fig. 47). Elles ont la forme d'un vase ouvert à pointe effilée dirigée vers la profondeur de la muqueuse et à large goulot béant à la surface; on y trouve un noyau triangulaire. Elles expulsent, comme par une sorte de fonte, le *mucus* qu'on étudiera plus loin. Les cellules cylindriques ordinaires peuvent se transformer en cellules mucigènes et réciproquement.

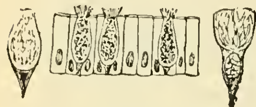


Fig. 47. — Épithélium à cellules muqueuse caliciformes. A droite et à gauche, deux cellules isolées.

Glandes sudoripares, sébacées, cérumineuses, lacrymales. — Nous en dirons quelques mots à propos de la sécrétion de la sueur, de la matière sébacée, du cérumen, des larmes (*IIIe Partie*).

B. — GLANDES CLOSES OU LYMPHOÏDES

La structure de ces glandes est fort simple : dans les mailles formées par le tissu connectif réticulé lâche où les lymphatiques prennent leur origine, se rencontrent des cellules spéciales et s'infiltrent des globules blancs (fig. 48). Ceux-ci, paraissent emprunter à chacune de ces glandes des produits spécifiques qu'ils répandent en circulant dans le reste de l'organisme.



Fig. 48. — Globules lymphatiques ou cystoïdes du chyle et de la lymphe.

Rate. — La séreuse péritonéale constitue la couche la plus externe de la rate. A sa partie profonde, cette séreuse se revêt de nombreux faisceaux de tissu musculaire lisse qui, se subdivisant, s'entrelaçant avec les fibres du tissu cellulaire, forment des trabécules dont les anastomoses constituent une charpente lâche à vacuoles multipliées. Les vaisseaux sanguins et lymphatiques entrent et sortent par le hile de la rate, se subdivisent à travers ses trabécules et en entourent les vacuoles.

Les mailles les plus fines de ce réseau sont remplies : 1° par la *pulpe*

splénique formée surtout de globules blancs et de globules rouges en état de se transformer ; de pigments sanguins, de granulations ferrugineuses jaunes et de grains de phosphates terreux ; 2° de *corpuscules dits de Malpighi*, véritables follicules clos formés d'une charpente de tissu connectif lâche remplie de globules blancs. Ces corpuscules se groupent généralement autour des derniers ramuscules artériels. Une partie de ces globules blancs naît dans la rate même.

Pendant la vie, la rate est alcaline. Oidtmann a trouvé pour 1000 p. :

Eau	691 à	805
Matières organiques.	180 à	300
— minérales	5 à	9,5

Parmi les substances protéiques de la rate on a signalé une globuline coagulable à 49-50°, une nucléoalbumine coagulable à 57-60° et une substance protéique ferrugineuse. On trouve encore parmi les matières organiques de la rate : de la xanthine, de la sarcine, de la guanine, produites en même temps que l'acide phosphorique, par le dédoublement des nucléines provenant de la destruction du noyau des cellules; de l'acide urique, qui accompagne presque partout les corps précédents, de la lécithine et de la cholestérine, dues à la désassimilation des globules blancs et rouges; un peu de cérébrine et de glycogène de même origine; de la leucine; de la tyrosine, de la taurine, de l'urée assez abondante (0^{gr},024 pour 100 d'après Gscheiden) ; beaucoup d'inosite (*Cloetta*). On y a signalé encore la *jécorine*; un pigment ferrugineux, la *rubigine* hydrate ferrique qui s'y trouve sous forme de granulations remarquablement difficile à dissoudre dans les acides minéraux forts. La teneur en fer de la rate est *très variable* suivant les sujets. Elle est généralement plus riche en fer que le foie, le jeûne ne la fait pas varier[1] (*Guillemonat*, *Thèses de Paris*, 1896). Enfin on a trouvé dans la rate les acides acétique, butyrique, formique, propionique et lactique, qui sont peut-être des produits d'un commencement d'altération. Quant aux matières minérales, on y rencontre, outre le fer, une forte proportion de soude et de potasse à l'état de phosphates. Voici deux analyses d'Oidtmann :

Potasse.	9,60	17,51
Soude	44,33	35,32
Magnésie	0,49	1,02
Chaux	7,48	7,30

(1) Lorsqu'on traite la boue splénique par l'eau froide et qu'on filtre, la liqueur donne à chaud un coagulum albumineux couleur rouille. La liqueur refiltrée précipite une substance protéique ferrugineuse quand on l'acidule d'acide acétique; elle est peu soluble dans un excès d'acide et gélatineuse : elle laisse à l'incinération des cendres riches en acide phosphorique et en fer.

Chlore	0,54	1,31
Acide phosphorique.	27,10	18,97
— sulfurique.	2,54	1,44
Silice	0,17	0,72
Oxyde de fer (très variable)	7,28	5,82
Autres oxydes métalliques (Pb, Cu, etc.).	0,14	0,10

Chez les leucémiques, la pulpe splénique s'enrichit en hypoxanthine et en acide urique et contient de la gélatine qui passe dans le sang.

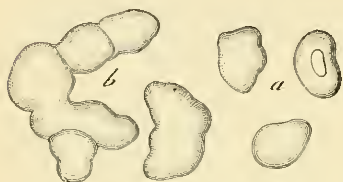


Fig. 49. — Dégénérescence amyloïde des cellules.

La rate subit souvent la dégénérescence amyloïde; elle consiste en un dépôt par places d'une substance qui fait disparaître à son contact les autres cellules. La matière amyloïde (fig. 49) est cireuse, assez résistante à l'écrasement, d'un éclat terne; elle est formée de masses arrondies à couches concentriques analogues à des grains d'amidon, mais bien plus gros qu'eux. On a vu (p. 118) quelle est sa nature.

Thymus. — Cet organe disparaît par infiltration graisseuse vers l'époque de la puberté. Chez l'enfant, il est formé pour chaque lobe droit et gauche d'un conduit enroulé sur lui-même auquel viennent s'insérer des lobules pressés les uns contre les autres ; le tout est maintenu par un fin lascis de tissu conjonctif vascularisé. Les lobules contiennent en abondance des globules blancs et des noyaux plongés dans un liquide albumineux.

On a trouvé dans cet organe un ferment qui saponifie les graisses (*Hanriot*); de la leucine en très notable proportion, de la xanthine, de la sarcine, des acides acétique, butyrique, succinique et lactique, des graisses, des albuminoïdes solubles et insolubles, les matériaux ordinaires du tissu conjonctif, et même du sucre (*Friedleben*). Les substances minérales y sont très rares; Oidtmann a donné du thymus d'un jeune chien de 14 jours l'analyse sommaire suivante : *Eau*, 807; *matières organiques*, 192,7; *sels minéraux*, 0,20. Les cendres du thymus, riches en phosphate de potasse et de magnésie chez les jeunes animaux, s'enrichissent plus tard en sels de soude; on y trouve quelques sels ammoniacaux. Les graisses augmentent avec l'âge : Veau de 3 semaines, *graisse* 1,37 pour 100. Génisse de 18 mois, *graisse* 16,81 pour 100.

Corps thyroïde. — Cette glande se compose d'une masse de tissu conjonctif très vascularisé mêlé de fibres élastiques et persillé de petites cavités ou vacuoles réunies en lobules, tapissées d'un revêtement épithélial polyédrique (fig. 50). Ces cavités sont remplies d'un fluide albumi-

neux, colloïde, filant, à reflets jaunâtres où nagent quelques corpuscules lymphatiques et quelques globules rouges de sang. Les lymphatiques qui entourent ces vacuoles sont gorgés de la même substance colloïde. Celle-ci est insoluble dans l'eau froide ou chaude, dans l'alcool et dans l'éther ; elle est incoagulable, et analogue à la mucine. Elle se dissout et quelquefois se contracte par l'acide acétique. Elle contient des cristaux de sel marin et d'oxalate de chaux, avec de rares granulations. Le bleu de quinoléine colore cette matière colloïde en bleu intense et teinte seulement en gris les travées conjonctives du corps thyroïde. La liqueur que l'on peut exprimer par compression de la glande thyroïde, contient de l'inosite, de la leucine, de la xanthine, de la sarcine, de l'acide succinique, de l'acide lactique, de la cholestérine, des acides gras volatils. Oidtmann a trouvé dans le corps thyroïde :

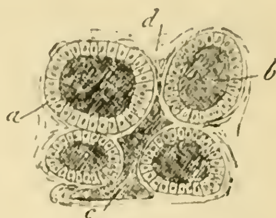


Fig. 50.
Structure du corps thyroïde.

	Chien.	Femme âgée.
Eau.	686,6	822,4
Matières organiques	302,8	284,5
— minérales	10,6	1,6

A la suite de l'ablation du corps thyroïde chez l'homme, on observe un ensemble d'accidents désignés sous le nom de cachexie strumiprive. Ces accidents sont identiques à ceux qu'on a signalés, en dehors de toute intervention chirurgicale, dans les cas de myxœdème ou de cachexie pachydermique. D'autre part les physiologistes ont vu que la thyroïdectomie pratiquée chez les animaux détermine, à condition qu'elle soit totale, des accidents divers rapidement mortels, parmi lesquels des secousses musculaires plus ou moins généralisées, et parfois la pachydermie.

La transplantation d'un corps thyroïde sous la peau ou dans la cavité péritonéale d'un animal thyroïdectomisé supprime les accidents consécutifs à la thyroïdectomie, sans qu'il soit possible d'attribuer ce résultat à une greffe persistante de l'organe transplanté, celui-ci se résorbant peu à peu. L'injection intraveineuse de suc thyroïdien chez le chien thyroïdectomisé fait disparaître les secousses musculaires; l'injection sous-cutanée d'extraits glycériques de thyroïdes chez l'homme myxœdémateux détermine une amélioration manifeste de la maladie.

Le suc thyroïdien ou les extraits de thyroïde, agissent sur les phénomènes généraux de la nutrition : leur injection sous-cutanée ou leur ingestion gastrique, même après cuisson de l'organe, détermine une augmentation de la quantité d'urine et d'urée excrétées, et provoque

une perte de poids considérable, résultant de la destruction des substances protéiques des tissus et de la combustion des matières grasses.

Des tentatives ont été faites de divers côtés pour extraire du corps thyroïde la substance ou les substances physiologiquement spécifiques. S. Fränkel [1], après s'être assuré que les substances albumineuses ou muqueuses n'étaient pas actives, fait un extrait aqueux de corps thyroïde; il en précipite les substances protéiques par l'acétate neutre de plomb et après s'être débarrassé de l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, concentre la liqueur jusqu'à consistance sirupeuse. Il dilue ce sirop avec de l'alcool, et traite par l'éther ou par l'acétone. Il détermine ainsi la précipitation, sous forme cristalline, d'une substance soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther et l'acétone, très hygroscopique, répondant à la formule $C^6H^{11}Az^3O^5$: c'est la *thyréoantitoxine*. Elle est formée de cristaux très hygroscopiques solubles dans l'eau et l'alcool; elle est neutre ou faiblement alcaline et possède toutes les propriétés des alcaloïdes, précipitant comme eux par leurs réactifs généraux aussi bien que par le nitrate mercurique en solution alcoolique. Elle ne précipite pas par le nitrate d'argent ammoniacal ou le nitro-prussiate de soude. Elle ne répond pas aux réactions des bases xanthiques. Elle précipite cependant à chaud l'acétate de cuivre.

Lorsqu'à de jeunes chats thyroïdectomisés et présentant les secousses musculaires et les crampes caractéristiques on injecte quelques milligrammes d'une solution aqueuse de cette substance, on arrête immédiatement ces secousses et les crampes pour un temps plus ou moins long; on peut par de nouvelles injections supprimer de nouveau ces secousses dès qu'elles reparaissent; mais on ne parvient pas, par des injections de cette substance, à empêcher les animaux de mourir. Cette thyréo-antitoxine se comporte à cet égard comme le suc thyroïdien lui-même; Gley a montré que ce suc peut supprimer les secousses musculaires chez les animaux thyroïdectomisés, mais ne peut les empêcher de succomber.

Cette substance, comme le suc thyroïdien, fait maigrir très rapidement les animaux.

D'autre part Baumann et Roos [2] soumettent le corps thyroïde haché à l'action prolongée de l'acide sulfurique à 10 pour 100 à la température d'ébullition; par refroidissement il se fait un dépôt floconneux qu'on sépare par filtration. Ce précipité humide est épuisé par l'alcool à 85 pour 100 et l'extrait alcoolique est évaporé. Le résidu est débarrassé par l'essence de pétrole des graisses et des acides gras qu'il contient. Il reste une masse qu'on peut dissoudre dans une lessive de

[1] *Wiener medizin. Blätter* n° 48 et *Gesell. d. Aerzte in Wien.*, 22 nov. 1895.
[2] *Zeitsch. f. physiol. Ch.* XXI, p. 319 et 481, t. XXII; p. 1.

soude à 1 pour 100. Par l'acide sulfurique dilué, on en précipite une substance remarquable, la *thyroïodine* (¹).

C'est une sorte de mucléine presque insoluble dans l'eau, soluble quoique difficilement dans l'alcool, facilement soluble dans les alcalis dilués d'où la précipitent les acides. La thyroïodine contient, d'après une analyse de Baumann, 9,30 à 10 pour 100 d'iode. La glande thyroïde tout entière en contient 0,26 à 0,156 pour 100 parties.

Une très petite quantité de cette thyroïodine serait libre dans le corps de la glande ; la majeure partie serait combinée à des substances albuminoïdes. En effet, si on épuise la glande par l'eau salée à 7,5 pour 1000, on enlève la totalité des combinaisons iodées. Cette liqueur diluée de 15 volumes d'eau, ou traitée par le sulfate de magnésie en excès, précipite une globuline iodée présentant les propriétés physiologiques de la thyroïodine. On en peut retirer la thyroïodine elle-même en la faisant bouillir avec l'acide sulfurique. La solution saline débarrassée des globulines, étant acidulée par l'acide acétique et portée à l'ébullition, donne un coagulum albuminoïde iodé. La substance coagulée est une albumine. De ce coagulum on peut, soit par l'action de l'acide sulfurique, soit par l'action du suc gastrique, retirer la thyroïodine.

Le corps thyroïde contient donc très peu de thyroïodine libre, une thyroïodoglobuline, et surtout une thyroïodalbumine. Ces différentes substances présentent les propriétés physiologiques du suc thyroïdien : elles arrêtent les secousses musculaires des animaux thyroïdectomisés, agissent comme lui sur la nutrition, jouissent de sa toxicité et possèdent son action thérapeutique dans les cas de myxœdème.

En épuisant par l'eau des thyroïdes fraîches de porcs, Drechsel (²) obtient un extrait aqueux qu'il débarrasse des substances albuminoïdes par ébullition en présence d'un peu d'acide acétique. Le liquide ramené à consistance sirupeuse dépose un précipité amorphe. La liqueur séparée de ce précipité est traitée par l'acide phosphomolybdique, et le précipité formé, mis en solution dans l'ammoniaque, est décomposé par la baryte. La baryte étant enlevée par SO^4H^2, la liqueur contient alors en solution une substance qui par évaporation se dépose en cristaux. Les deux substances ainsi préparées sont physiologiquement actives comme le suc thyroïdien. L'une est vraisemblablement la base de S. Fränkel ; l'autre en diffère ; aucune des deux ne se confond avec la thyroïodine de Baumann.

Le corps thyroïde contient donc au moins trois substances douées des propriétés physiologiques et toxiques des plus remarquables.

(¹) Au lieu de soumettre la thyroïde à l'action de l'acide sulfurique, on peut faire agir sur elle du suc gastrique artificiel acidulé à 3 pour 1000 par l'acide chlorhydrique. Le résidu est traité comme dans le cas précédent.

(²) *Centrbl. f. Physiol.*, février 1896.

Capsules surrénales. — Elles sont formées d'une substance corticale conjonctive et élastique d'aspect rayonné à revêtement épithélial. De sa face interne, et perpendiculairement à la surface de l'organe, partent des prolongements qui divisent ces capsules en un système de lacunes parallèles. Une *substance médullaire* composée de cellules polyédriques les remplit. Ces lacunes sont en rapport avec de larges vaisseaux veineux efférents et de nombreux nerfs. Les cellules qui garnissent les plus fines vacuoles sont sans enveloppe et de nature albuminoïde avec quelques granulations graisseuses. Leur contenu rougit à l'air ou par l'action des oxydants tels que la teinture d'iode et l'eau de chlore; le perchlorure de fer les colore en bleu indigo; les chlorures ferreux, manganeux, nickélique, en rouge.

L'extrait aqueux des capsules surrénales renferme de la leucine, de l'acide hippurique, de l'acide taurocholique, de la taurine, de l'acide benzoïque, de l'inosite et une forte proportion de chlorure potassique

Le tissu de la glande étant épuisé à l'acide chlorhydrique très étendu, donne une solution qui jaunit puis rougit à l'air. Si on la précipite alors par l'acétate de plomb, on obtient un dépôt d'où l'acide oxalique met la matière colorante en liberté. Celle-ci est soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther et dans le chloroforme.

D'après Nabarro, le tissu de ces capsules contient au moins 4 substances protéiques coagulables, une albumine à 71°, une globuline à 56° et deux nucléoalbumines à 65° et à 75°. Il n'y a pas de protéoses.

On a fait la remarque que certaines dégénérescences des capsules surrénales sont liées à l'apparition dans le derme d'un pigment diffus bronzé brun ou jaunâtre (*maladie d'Addison*).

On sait que l'ablation des capsules surrénales entraîne la mort de l'animal opéré, et qu'on peut observer chez lui, à la suite de l'opération, une diminution notable de la tonicité musculaire. Ces mêmes phénomènes s'observent dans les périodes avancées de la maladie d'Addison. Olivier et Schäfer [1] ont montré que la partie médullaire des capsules surrénales contient une substance produisant une action énergique sur le tissu musculaire et particulièrement sur le muscle cardiaque et sur les muscles des artères dont la tonicité est considérablement accrue. L'extrait des capsules surrénales, et les capsules mêmes protègent l'économie contre l'action des poisons alcaloïdiques [2].

[1] *Journal of. Physiol.*, XVIII, p. 230.

[2] Albanèse, *Arch. Nat. de Biolog.*, 1893; t. XVIII; p. 53. — Langlois et Charrère, *Soc. Biolog.*, 25 mai 1894 et 1er février 1896. — Abelins, *idem.* 15 juin 1895.

TISSUS ÉPITHÉLIAUX

Les tissus épithéliaux sont constitués par une ou plusieurs rangées de cellules reposant sur une couche connective où viennent circuler les vaisseaux. Les cellules de l'épithélium sont agglutinées par une très faible quantité d'une substance qui réduit le nitrate d'argent. Ce tissu revêt la superficie totale de la peau, des muqueuses et de leurs glandes.

Nous n'avons pas à nous préoccuper ici de la forme très variée de ces cellules (fig. 51), ni de leurs multiples fonctions de protection ou de sécrétion.



Fig. 51. Cellule épithéliale à cils vibratiles.

Les cellules épithéliales ont généralement une enveloppe *qn* formée de kératine. Quant à la composition du contenu de ces cellules, elle est si variable que nous renvoyons, pour en parler utilement, à l'étude de chacune des sécrétions correspondantes.

Mais dans toutes ces cellules on trouve une substance protoplasmique contenue dans un fin réseau, un noyau riche en nucléine, et des granulations le plus souvent albuminoïdes noyées au sein d'une matière liquide hyaline. Ces granulations sont la partie spécifique, le *zymogène* de ces éléments glandulaires.

Les cellules épithéliales sont sujettes aux transformations et dégénérescences : la dégénérescence graisseuse est la plus commune. Celles du derme subissent l'envahissement par la kératine, quelquefois par les pigments. Les poils, les ongles, l'épiderme dont nous allons parler à propos de la peau, ne sont eux-mêmes que des états particuliers de développement des épithéliums.

Les pigments épithéliaux ont été analysés par divers savants. Ils sont formés de substances particulières que nous avons étudiées ailleurs.

VINGT-SIXIÈME LEÇON

LA PEAU ET SES APPENDICES. — TISSUS ET MILIEUX DE L'ŒIL.

La peau est un tissu complexe, de nature essentiellement conjonctive, contenant dans son épaisseur les glandes sudoripares et sébacées, et munie d'un revêtement épithélial dont les appendices, poils, cheveux, plumes, cornes, ongles, etc., sont intéressants à connaître. Les tissus

et milieux de l'œil peuvent être considérés eux-mêmes comme des épithéliums cutanés très spécialisés.

LA PEAU

La peau (fig. 52) est formée de deux couches principales : la plus superficielle, l'*épiderme*, *af*, sert de protection à la seconde, le *derme* ou *chorion*, *cg*. Le derme contient dans son épaisseur plusieurs sortes d'organes glandulaires, et constitue la partie résistante, élastique et épaisse de la peau. Sa partie profonde se confond peu à peu avec une couche cellulaire lâche infiltrée de tissu adipeux : c'est la *couche adipeuse* ou *panicule adipeux*.

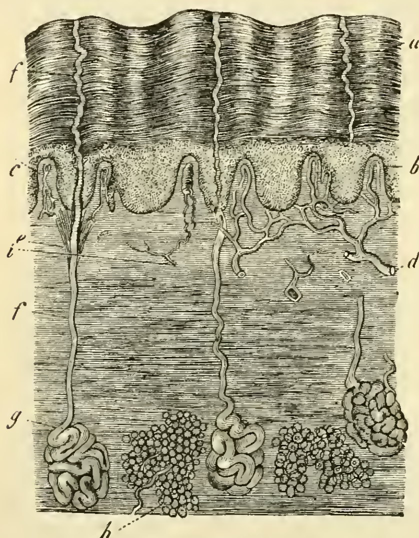


Fig. 52. — Coupe de la peau.

Le *derme* contient des glandes sudoripares *g*, des amas de cellules adipeuses *h*, et des glandes sébacées dont le canal vient s'ouvrir à la surface de l'épiderme. A sa partie la plus externe, le derme est limité par de nombreuses élevures ou papilles, *cb*, pourvues d'anses vasculaires, où viennent, sous forme de renflements ovoïdes appelés *corpuscules du tact*, se terminer le lacis des faisceaux nerveux destinés au toucher, et les vaisseaux sanguins *d* nécessaires à la nutrition.

Le derme est essentiellement formé par un tissu de faisceaux conjonctifs, feutrés et enchevêtrés avec un réseau de fibres élastiques.

L'épaisseur du derme varie de $0^{mm},5$ à 2 et 3 millimètres. Il est le plus épais à la plante des pieds, au dos, à la paume de la main.

On y trouve des matières albumineuses solubles, du tissu élastique, du tissu conjonctif facile à transformer en gélatine par la coction, de la conjonctine et de l'élastine inattaquables à l'eau bouillante. Les acides et les alcalis forts dissolvent ce tissu en partie ; le tanin, les sels ferriques, mercuriques, zinciques, le chloral se combinent à ses fibres conjonctives pour donner des composés imputrescibles. Le cuir résulte de sa combinaison au tanin.

L'épiderme est formé de deux parties principales. La plus profonde, ou corps muqueux de Malpighi, pénètre entre les papilles du derme et

en remplit les interstices. Cette partie profonde est constituée par le rapprochement d'un grand nombre de petites cellules à noyau granuleux jaune. Les couches les plus superficielles du corps muqueux sont composées de cellules aplaties, caractérisées par la présence, autour de leur noyau, d'une substance semi-liquide jaunâtre qui a reçu de Ranvier le nom d'*éléidine* (1). Elle nous paraît être de la kératine en voie de formation. Les cellules du corps muqueux contiennent en outre un pigment qui colore la peau.

La couche épidermique superficielle ou cornée, revêt le corps muqueux de Malpighi. Elle est formée de couches superposées de cellules aplaties ou d'écailles dépourvues d'enveloppe et de noyaux. Grâce à leur prolifération, les cellules profondes repoussent vers l'extérieur les couches épidermiques. En fait, l'épiderme est formé d'une substance lamelleuse, diaphane et cornée qui s'use et se desquame par sa surface externe, tandis qu'elle se reproduit par sa face interne. Par macération l'on peut séparer du réseau de Malpighi ce feuillet épidermique. Il est assez épais dans certaines régions, par exemple à la plante du pied. Son épaisseur varie de $0^{mm},02$ à $0^{mm},4$.

La matière épidermique cornée est très analogue, sinon identique à celle qui forme les ongles et les poils. Elle est constituée par de la *kératine*. Elle ne donne pas de gélatine par sa coction et ne contient pas d'albumine soluble. L'acide nitrique la jaunit; le nitrate d'argent la colore en brun en se réduisant. Mülder lui a trouvé la composition : $C = 50{,}28$; $H = 6{,}76$; $Az = 17{,}21$; $S = 0{,}74$; $O = 25{,}01$, abstraction faite de 1 à 1,5 de cendres pour 100.

La *mélanine* ou matière pigmentaire de l'épiderme, a été décrite p. 171.

APPENDICES DE LA PEAU : POILS, ONGLES, CORNES

Les poils et les cheveux, les plumes, les écailles chez certains animaux, les ongles, les sabots, les cornes, les carapaces, etc., concourent, comme l'épiderme, à la protection de l'animal. Tous ces appendices ont une composition chimique très analogue.

Poils et cheveux. — Les poils et les cheveux naissent au sein d'une gaine située dans la partie la plus profonde du derme qu'ils parcourent dans toute son épaisseur : c'est le follicule pileux, formé de tissu conjonctif fibreux; une délicate membrane, la membrane vitreuse, revêt l'intérieur de la gaine jusqu'à une sorte de renflement ou racine bulbeuse qui termine la partie profonde du follicule. Le poil part de

(1) *Compt. Rend.*, XCVII, 1377

cette racine, suit le canal folliculaire et émerge à la partie externe.

Il est composé de deux parties : 1° une moelle interne remplissant une sorte de canal central, formée de cellules grandes et peu serrées qui sont le plus souvent pénétrées d'air ; 2° une partie externe, constituée par des cellules épithéliales allongées, polyédriques, qui s'aplatissent à mesure que le cheveu s'élève et qui s'imbriquent obliquement à sa direction. Elles sont réunies par une sorte de ciment et se continuent jusqu'au bulbe pileux. Ces plaquettes sont formées de kératine riche en soufre. Elles peuvent être dissociées par immersion dans l'acide sulfurique. Elles sont imprégnées d'un pigment de nature variable suivant la couleur du cheveu.

La partie du poil engainée dans le follicule paraît formée de cellules plus riches que l'externe en albuminoïdes solubles dans l'eau bouillante, les alcalis faibles et l'acide acétique. La portion qui fait saillie à l'extérieur est au contraire insoluble, inattaquable, ou fort lentement attaquée, par les alcalis et les acides qui donnent un peu de sulfures ou de H^2S, si on les fait bouillir avec les cheveux.

L'acide nitrique les jaunit, et laisse pour résidu de son action prolongée de l'acide oxalique et une matière amère.

La matière grasse des cheveux est d'origine sébacée. Elle est formée de margarine, d'oléine et d'un corps brun mal connu. L'eau enlève à cette graisse des chlorures alcalins et du lactate d'ammoniaque. Le pigment des cheveux noirs aurait, d'après Hodgkinson et Sorby, la formule $C^{18}H^{17}Az^2O^8$. On l'obtient en faisant digérer le cheveu lavé, avec de l'acide sulfurique dilué ; la matière pigmentaire reste pour résidu. Les cheveux roux ont un autre pigment (1).

Lorsqu'on chauffe les cheveux, ils fondent, dégagent une odeur de corne brûlée, et laissent distiller des goudrons, des phénols, de l'ammoniaque et des bases pyridiques. Ils sont à peu près imputrescibles.

Les cheveux humains contiennent 13 pour 100 d'eau environ et laissent depuis 0,32 jusqu'à 6 et 7 pour 100 de cendres. D'après van Laer, ils auraient la composition : $C = 49,8$ à $50,65$; $H = 6,4$ à $6,35$; $Az = 17,1$ à $17,14$; $S = 5,0$ à $4,0$; $O = 26,7$ à $20,25$.

100 parties de cendres de cheveux ont, d'après Baudrimont, la composition suivante :

(1) *Bull. Soc. chim.*, XXVIII, 323.

	CENDRES DE CHEVEUX.			
	noirs.	rouges.	blonds.	blancs.
Sulfate de soude	»	18,43	33,18	22,08
— de potasse	56,51	7,54	8,44	1,41
— de chaux	»	»	»	13,58
Carbonate de chaux	4,62	4,03	9,96	16,18
— de magnésie	2,89	6,20	3,36	5,01
Chlorure de sodium	3,31	0,94	traces	traces
Phosphate de chaux	15,04	10,30	9,62	20,53
Oxyde de fer (Fe^2O^3)	8,10	9,66	4,22	8,39
Silice	6,61	42,46	30,71	12,31

La composition des matières minéralisantes des cheveux varie d'ailleurs beaucoup avec l'alimentation : la silice peut s'élever au 10e, et plus, du poids total des cendres. Sa proportion augmente dans les plumes de l'oiseau si son alimentation s'enrichit en silice ou lorsqu'il vieillit.

Ongles, cornes, écailles. — L'ongle est une dépendance de l'épiderme. Il est constitué par le développement exagéré du *stratum lucidum*, revêtement externe des couches proliférantes de Malpighi. Le *lit* sur lequel il repose est formé par les papilles du derme. Il est fixé par son bord latéral et postérieur dans le sillon unguéal par lequel la matrice de l'ongle se continue avec la peau. La couche antérieure et externe de l'ongle est cornée. On peut, grâce aux alcalis étendus, la dissocier en petites cellules polyédriques pourvues d'un reste de noyau.

La matière de l'ongle est surtout constituée par de la kératine unie à quelques centièmes de substances minérales : chlorures alcalins, phosphates de chaux, de magnésie, de fer, sulfate de chaux, silice.

L'ongle diffère donc des os, des dents, des écailles de poisson, du test des crustacés, qui contiennent de 50 à 75 pour 100 de matières minérales. Il se place au contraire, par sa composition, à côté des écailles des reptiles et de la partie la plus externe de l'épiderme. Voici du reste des analyses de substances cornées de diverses origines :

Pour 100 parties :	Ongles.	Sabots de vache.	Écaille de tortue.
Carbone	50,3	50,4	53,6
Hydrogène	6,9	6,8	7,3
Azote	17,3	16,8	16,4
Soufre	3,2	3,4	2,0
Oxygène	»	»	»
	(*Mulder.*)	(*Mulder.*)	(*Fremy.*)

L'eau bouillante gonfle les ongles sans les dissocier sensiblement. Vers 200°, elle les transforme presque entièrement en produits solubles

en enlevant partiellement le soufre à l'état de sulfure alcalin. L'acide acétique cristallisable, la potasse, attaquent l'ongle peu à peu; le brome plus rapidement. L'acide azotique le jaunit; l'acide sulfurique et les alcalis le dissolvent à chaud en donnant de la leucine, de la tyrosine et des acides gras.

TISSUS ET MILIEUX DE L'ŒIL

Les tissus et milieux de l'œil se composent, d'avant en arrière, de la sclérotique, de l'humeur aqueuse, du cristallin, de l'humeur vitrée, et de la rétine.

Cornée transparente. — Le tissu de la cornée, compris entre la membrane élastique de *Bowman* et celle de *Descemet*, est formé par une substance de nature cartilagineuse, substance monoréfringente, creusée de vacuoles aplaties d'avant en arrière, contenant des cellules propres. Ce tissu est composé de faisceaux et de lamelles unis par une substance intersticielle avec quelques fibrilles élastiques. Les cellules cornéennes aplaties, formées d'une matière contractile à protoplasma granuleux et à noyau, s'anastomosent entre elles dans la cornée.

Les auteurs anciens admettaient que la substance fondamentale de la cornée contient des globulines. En réalité, celles-ci appartiennent à la couche épithéliale ou sont interstitielles. La cornée est formée de deux substances, l'une mucoïde et l'autre collagène. La mucoïde se distingue du chondromucoïde (p. 110) en ce qu'elle ne donne pas d'acide sulfurique lorsqu'on la traite par l'acide chlorhydrique ou les alcalis. La collagène fournit de la gélatine normale; celle-ci est donc de l'osséine. D'après Mörner, la substance fondamentale de la cornée du bœuf contient 82,2 pour 100 de collagène et 17,8 pour 100 de mucoïde spécila.

Dans la couche épithéliale on trouve deux globulines : l'une abondante qui est de la paraglobuline; l'autre en très petite quantité qui ressemble beaucoup à la myosine.

La membrane de Descemet est semblable à la capsule du cristallin.

Sclérotique. — Elle est formée de lamelles opaques de tissu conjonctif fibreux, avec nombreuses fibres élastiques dans les couches internes. Entre les lamelles et les trabécules se trouvent les cellules aplaties, dérivant du tissu cellulaire, souvent pigmentées.

Cristallin. — Le cristallin est contenu dans une capsule épaisse, résistante. Sa substance propre est formée par des fibres disposées en couches concentriques à section hexagonale, aplaties, s'engrenant les unes les autres. Une mince couche de substance unissante cimente ces lamelles. Celles de la périphérie surtout sont remplies d'un liquide épais.

Les couches internes du cristallin possèdent, chez l'homme, une densité de 1,076 et un indice de réfraction de 1,407. Les couches centrales ont une densité de 1,194 en moyenne, et un indice de réfraction de 1,456.

La *capsule du cristallin* ne renferme que des traces d'albumine; elle ne contient pas de mucoïde. Elle est constituée par une substance qui, d'après Mörner, serait le type d'un nouveau groupe de principes protéiques, les *membranines*. Ces substances sont, à la température ordinaire, insolubles dans l'eau, dans les solutions salines, dans les acides et les alcalis étendus. Elles s'y dissolvent au contraire à température élevée. Bouillies avec de l'eau pendant plusieurs heures, elles donnent une solution qui ne se gélifie pas par refroidissement. Elles sont attaquées et dissoutes par la pepsine chlorhydrique et par la trypsine alcaline. Les acides minéraux les décomposent à la température d'ébullition, et parmi leurs produits de dédoublement on trouve une substance réductrice.

La membranine de la membrane de Descemet n'est pas identique à celle de la capsule du cristallin; elle est plus résistante que cette dernière vis-à-vis de tous les réactifs.

D'après Mörner, le cristallin est formé de deux parties sensiblement égales : l'une insoluble dans l'eau et les solutions alcalines, finement fibrillaire; l'autre soluble.

La partie insoluble dans l'eau, appelée par Mörner *substance albumoïde*, est une matière protéique facilement soluble dans les alcalis et les acides étendus.

La partie soluble comprend trois corps albuminoïdes : une albumine et deux globulines; la première très peu abondante et non encore étudiée. Les deux globulines qu'on peut appeler *α-cristalline* et *β-cristalline* coagulent, la première à 63°, la seconde à 72°.

100 parties de cristallin frais de bœuf contiennent 17 parties d'albuminoïde insoluble, 6,8 parties d'α-cristalline; 11 parties de β-cristalline et 0,2 parties d'albumine. (*Mörner.*)

Laptschinsky a donné du cristallin de bœuf les analyses suivantes :

Eau	63,57	64,27
Matières protéiques	34,93	33,03
Autres matières organiques solubles dans l'eau	»	0,61
Lécithines	0,23	0,52
Cholestérine	0,22	
Matières grasses	0,29	
Sels solubles	0,53	0,61
— insolubles	0,23	0,12

Humeur aqueuse et corps vitré. — L'*humeur aqueuse* occupe l'espace compris entre la cornée et le cristallin. Sa densité

varie de 1,003 à 1,009. Elle est alcaline. Elle ne tient en dissolution que des traces de matières albuminoïdes que les acides les plus faibles précipitent. On y a signalé la paraglobuline, l'urée, une petite quantité de matières extractives diverses, enfin 7 à 8 pour 1000 de sels minéraux.

Le *corps vitré* est formé de tissu conjonctif muqueux ou tissu connectif embryonnaire. Il se compose de cellules étoilées, disséminées dans une substance transparente homogène ou légèrement fibrillaire.

Le corps vitré contient, d'après Mörner, une substance mucoïde, l'*hyalo-mucoïde*, et de petites quantités de substances albuminoïdes qui sont : une globuline coagulant à 75° et une albumine coagulant vers 77°-80° (*Young*). On y trouve aussi un peu d'urée. Les analyses suivantes sont de Lohmeyer :

	Humeur aqueuse.	Corps vitré.
Eau	986,87	986,40
Membranes	»	0,21
Substances protéiques	1,22	1,36
Graisses	»	0,02
Matières extractives (avec urée)	4,21	3,21
Chlorure de sodium	6,89	7,76
Chlorure et sulfate potassiques	0,22	0,75
Phosphate de chaux et phosphate de magnésie	0,47	0,13
Chlorure de calcium et autres sels de chaux	0,11	0,13

Rétine. — Nous n'avons pas à décrire ici la rétine au point de vue histologique. Bornons-nous à dire qu'elle se compose essentiellement de deux parties : une trame connective, sorte d'expansion des tissus conjonctifs, enveloppant les fibres du nerf optique et pénétrant avec lui par la papille, et une trame nerveuse composée de fibres nerveuses à cellules ganglionnaires, puis à noyaux, venant épanouir ses cônes et bâtonnets à la surface exposée à la lumière. Elle en reçoit l'impression à travers un épithélium pigmenté ou *tapetum nigrum*.

Les segments externes des bâtonnets contiennent à l'état frais un pigment spécial auquel on a donné le nom de pourpre rétinien ou *rhodopsine* (p. 169). A la lumière solaire cette substance rougit, et devient successivement orangée, jaune, puis se décolore. On peut l'obtenir en la dissolvant à l'abri de la lumière dans une solution de glycocholate de sodium à 3 pour 100, puis soumettant la liqueur à la dialyse; il reste un magma d'un pourpre intense soluble dans l'eau et l'alcool, se décolorant par l'eau de chaux, les acides, l'alcool, l'éther, le chlore, mais non par l'ammoniaque, l'alun, le sel marin, le tartrate stanneux, le sulfure ammonique, le chlorure ferrique, l'eau oxygénée, le permanganate de potasse. Il ne présente pas au spectroscope de bandes caractéristiques. Le poupre rétinien se rencontre chez presque

tous les vertébrés. Il n'existe pas chez le poulet, le pigeon et le jeune lapin. On n'en trouve pas au niveau de la *macula lutea* qui, chez l'homme et le singe, contient un pigment jaune diffus. Il manque chez les invertébrés.

Cette substance paraît être en relation avec la vision de certaines couleurs. La rétine sur laquelle on fait tomber des rayons ultra-violets prend un éclat fluorescent blanc verdâtre (*Helmholtz*; *Setschenow*).

A l'état frais la rétine est alcaline. Le sel marin saturé permet d'en séparer trois matières albuminoïdes : l'une, insoluble dans les solutions salées, coagule à 55°; la seconde, soluble dans le sel marin à 10 pour 100, précipite par addition d'eau et d'acide acétique; c'est une globuline. La troisième est de la sérine soluble dans l'eau et coagulable à 73° (*Cohn*). Voici quelques analyses de rétines :

	Cheval.	Bœuf.
Eau	89,99	86,52 à 87,61
Albumine.	4,35 }	} 8,45 à 7,02
Matières collagènes	1,36 }	
— extractives	0,67	0,67 à 1,07
Cholestérine	}	0,65 à 0,77
Lécithine	} 2,39	2,08 à 2,89
Matière grasse	}	0,00 à 0,47
Sels solubles	1,11	0,67 à 0,93
— insolubles	0,01	0,02 à 0,27

Les sels minéraux de la rétine sont presque exclusivement formés de phosphate et de chlorure de sodium, avec un peu de sulfate et de chlorure de potassium, et une trace de phosphate tricalcique et trimagnésique.

VINGT-SEPTIÈME LEÇON

HUMEURS ET SÉCRÉTIONS.
LE SANG : SES CARACTÈRES GÉNÉRAUX; ÉLÉMENTS FIGURÉS; PLASMA; SÉRUM.
COMPOSITION DU SANG TOTAL.

HUMEURS ET SÉCRÉTIONS

Après les *tissus*, nous décrirons, dans cette *Seconde Section*, les *humeurs et sécrétions* proprement dites : *sang*, *lymphe*, *sérosités* et *transsudats*, *mucus* et *synovie*, *matière sébacée*, *cérumen* et *larmes*.

L'*excrétion urinaire* sera étudiée à propos de la *désassimilation* dans la *III*e *Partie*.

LE SANG

La composition du sang varie suivant l'organe dans lequel on le puise, suivant aussi l'état de repos ou d'activité du sujet. Il convient donc de faire une étude préliminaire du *sang tout entier* artériel et veineux, tel qu'il sort de la carotide ou qu'on le trouve dans le ventricule droit du cœur qui reçoit la presque totalité du sang. Nous verrons ensuite comment il est modifié en chaque organe et en chaque cas.

CARACTÈRES GÉNÉRAUX DU SANG

Le sang est un liquide légèrement visqueux, de couleur rouge clair s'il est artériel, rouge sombre s'il sort des veines. Son odeur est fade, sa saveur saline. Sa densité moyenne est de 1,050. Sa réaction est légèrement alcaline. Extravasé, il ne tarde pas à se coaguler.

Chacun de ces caractères demande à être expliqué.

Viscosité, opacité, couleur. — Transparent ou translucide en couches très minces, le sang, sous une épaisseur de quelques millimètres, ne laisse plus passer le rayon lumineux direct. Cette opacité, aussi bien que sa couleur, lui est communiquée surtout par une multitude de petits globules discoïdes de couleur rouge, tenus en suspension dans un *plasma*, ou *liquor*, incolore ou très peu coloré. La couleur et la grande réfrangibilité du globule rouge proviennent d'une matière colorante protéique, l'*hémoglobine*, qui forme les 9/10 du poids de ces globules desséchés.

Odeur; Saveur. — L'*odeur* du sang se rapproche de celle de la sueur et varie comme celle-ci avec chaque espèce animale. Elle paraît due à des principes volatils mal connus, ainsi qu'aux acides gras à sels odorants. Cette odeur se développe si l'on mêle au sang de l'acide sulfurique un peu concentré.

La *saveur* du sang, à la fois fade et saline, tient surtout aux sels du plasma.

Densité. — La *densité* varie d'une espèce à l'autre, et, pour la même espèce, sous l'influence de l'alimentation qui la fait diminuer après le repas, ou de l'*exercice* qui agit dans le même sens. Cette densité change avec l'organe d'où sort le sang. En fait, la densité du sang humain oscille de 1,030 à 1,080; moyenne 1,055. Elle est légèrement plus faible chez la femme et plus encore chez l'enfant. Le sang veineux est plus dense que l'artériel. La densité moyenne du sang de bœuf est de 1,060, celle du sang de mouton de 1,056.

Alcalinité. — *L'alcalinité* du sang tient aux phosphate et bicarbonates sodiques dissous dans le plasma; elle correspond à celle d'une solution de soude contenant de 2 à 4 gr. de soude par litre. D'une façon générale elle est plus faible dans le sang veineux que dans l'artériel.

Chaleur spécifique. — Elle paraît comprise entre 0,83 et 0,93 (J. Davy), celle de l'eau étant prise pour unité.

Coagulabilité. — Chez l'homme, 2 à 6 minutes après la saignée, le sang se prend spontanément en gelée; celle-ci devient de plus en plus consistante, se rétracte et laisse exsuder de sa masse un liquide légèrement jaunâtre, transparent, le *sérum*. Le phénomène de retrait du caillot est presque terminé en 24 heures.

La durée de la coagulation, ou plutôt le temps qui s'écoule entre la saignée et la prise en caillot varie considérablement suivant la nature du sang, l'état de l'animal, l'espèce, etc. Le sang de cheval reste souvent liquide 10 et 15 minutes après sa sortie des vaisseaux.

Quantité. — La *quantité totale du sang* peut être évaluée chez l'homme à un peu plus du 13e (soit 7,4 pour 100), du poids du corps, ce qui représente pour un homme adulte de 4^{kg},5 à 5 kilogrammes. Mêmes proportions chez le chien. Elle varie du 12e au 13e du poids du corps chez le chat; du 14e au 16e chez le lapin. Elle est plus forte chez les jeunes animaux, et chez le mâle plus que chez la femelle [1].

CONSTITUTION HISTOLOGIQUE ET CHIMIQUE DU SANG

En observant le sang de grenouille au microscope, Swammerdam découvrit, en 1658, qu'il est formé par une multitude de petits corps solides, rougeâtres, discoïdes, en suspension dans une liqueur incolore. Environ 15 ans plus tard, Leeuwenhoek trouva ces corpuscules dans le sang de l'homme. Il fut établi dans la suite que ces éléments colorés, ou *hématies*, sont caractéristiques du sang des vertébrés [2]. On découvrit plus tard dans le sang des globules incolores beaucoup moins nombreux (*globules blancs* ou *leucocytes*, *cellules lymphatiques*), des *globulins* plus petits que les hématies et moins colorés qu'elles, enfin *diverses granulations ou plaquettes*. Tous ces éléments sont en suspension dans un liquide généralement citrin, le plasma sanguin.

(1) Il ne faut pas confondre la quantité totale de sang d'un animal et celle qu'on peut obtenir par hémorrhagie artérielle : cette dernière quantité est très notablement inférieure à la précédente : chez le chien elle correspond environ au vingtième du poids de son corps. Ainsi, d'après ces indications, un chien de 10 kilogrammes aurait 750 grammes de sang; mais par saignée artérielle on n'en pourrait guère retirer que 500 grammes, c'est-à-dire les deux tiers de la totalité.

(2) Seul parmi les vertébrés, l'amphioxus n'a pas d'hématies.

Voici quelques nombres indiquant les proportions de globules et de plasma pour 1000 de sang :

	Globules.	Plasma.
Sang humain.	357 à 513	643 à 487
— de bœuf.	320	680
— de cheval	307 à 415	693 à 585
— de porc	440	560

Globules rouges ou hématies. — Les éléments figurés principaux du sang apparaissent au microscope sous forme de disques ronds ou ovales, aplatis en forme de lentilles biconcaves présentant une dépression centrale sur leurs deux faces et un renflement sur leur bord (fig. 53). Chez l'homme et presque tous les mammifères, ces globules sont circulaires ; chez les camé-liens, les oiseaux, les poissons et les reptiles, ils sont elliptiques (fig. 54). Leur couleur vue par transmission est d'un jaune brun clair très légèrement verdâtre. Pris en masse, et grâce à la lumière qu'ils diffusent, ils paraissent rouges. Ces corpuscules sont mous, élastiques, ils se moulent sur les parois des vaisseaux, passent en changeant de forme à la façon de corps plastiques, à travers les plus étroits capillaires et reprennent ensuite leur aspect et leurs dimensions normales.



Fig. 53. — Globules rouges et blancs du sang de l'homme (1000 diam.).

a, globule rouge vu de face ; *b*, vu de profil ; *c*, en pile ; *e*, *f*, globules épineux crénelés, altérés ; L, grosse cellule lymphatique du sang ; *l*, petite cellule lymphatique ; *n*, granulation libre.

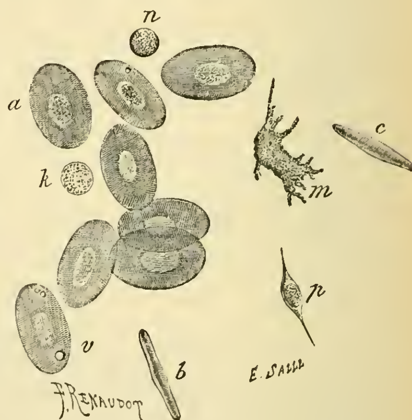


Fig. 54. — Globules elliptiques du sang de grenouille.

a, globule rouge vu de face ; *b*, vu de profil ; *c*, vu de trois quarts ; *n*, cellule lymphatique en repos ; *m*, cellule lymphatique présentant des prolongements amiboïdes ; *p*, cellule fusiforme incolore.

Leur diamètre varie chez l'homme de $0^{mm},0065$ à $0^{mm},0086$: sur 100 globules, 75 ont un diamètre moyen de $0^{mm},0075$, 12 sont plus grands et 12 plus petits (*Hayem*). Voici les dimensions des globules de quelques vertébrés. Ces mesures sont importantes, surtout en médecine légale, pour reconnaître l'origine du sang :

Globules ronds.		Globules elliptiques : Petit et grand diamètres.		
Éléphant	0mm,0094			
Homme	0,0076	Grenouille	0mm,0170 et	0mm,0255
Chien	0,0073	Crapaud	0,0135 et	0,0240
Lapin	0,0069	Pigeon	0,0065 et	0,0147
Chat	0,0065	Lama	0,0040 et	0,0080
Mouton	0,0050			
Chèvre	0,0041			

Hayem a trouvé que, chez l'homme adulte et bien portant, la moyenne du nombre d'hématies extraites des vaisseaux du bout du doigt est de 5 500 000 par millimètre cube. Dans 4lit,5 quantité moyenne de sang pour un homme de 65 kilogrammes, il y a donc environ 250 000 milliards de globules. Le volume d'un globule serait de 0mm cub,0000007 ou 7 dix-millionièmes de millimètre cube, et le poids d'un globule de 0mgr,00008. Il en faut 12500 pour peser 0gr,001. La superficie totale de l'ensemble de ces globules représente chez l'adulte 2 816 mètres carrés environ. C'est par cette immense surface que le sang absorbe l'oxygène et le distribue aux organes en circulant à travers les vaisseaux et le cœur, 3 fois environ par minute, ou 4300 fois par jour!

Le nombre des globules est plus grand chez le nouveau-né qui a respiré (5 769 000 par millimètres cube), que chez l'enfant de 5 ans (4 950 000) ; chez l'adulte il est encore plus grand que chez celui-ci. Il diminue de 20 à 30 ans d'environ 500 000 par millimètre cube de sang et encore d'autant de 40 à 60 ans. Il augmente dans les muscles en contraction, dans les glandes au repos, dans la rate après la digestion. Il atteint son maximum (de 15 à 18 pour 100 au-dessus de la moyenne) une heure après le repas.

La grossesse, l'anémie, la chlorose, la leucémie, peuvent faire baisser de plus de moitié le chiffre des globules rouges.

Leur densité est de 1,105 ; elle est notablement supérieure à celle du sang (1,055) et surtout à celle du plasma (1,027).

Après leur sortie des vaisseaux, les globules rouges se déforment dans le sang défibriné ou dans le caillot : ils laissent transsuder une partie de leur contenu et prennent un aspect crénelé. Lorsqu'on ajoute de l'eau au sang, ses globules rouges se gonflent et prennent une forme sphérique.

Les solutions aqueuses de sels neutres agissent également sur les globules rouges : étendues, elles les gonflent ; concentrées, elles les ratatinent. Hedin [1] a étudié l'action des solutions salines neutres sur les globules rouges et établi les propositions suivantes :

1° Si l'on mélange un certain volume de sang défibriné avec un volume déterminé des solutions aqueuses d'un même sel de concen-

[1] *Skandinav. Arch. f. Physiol.*, V.

trations différentes, on constate que le volume des hématies diminue avec la concentration.

2° Il existe pour chaque sel une concentration telle que sa solution aqueuse ne modifie pas le volume des globules rouges;

3° Il y a pour chaque espèce de sels neutres des concentrations différentes équivalentes entre elles vis-à-vis des globules, c'est-à-dire en présence desquelles les globules gardent le même volume.

Le volume des globules rouges est donc variable avec la nature et la concentration de la liqueur dans laquelle ils sont en suspension.

L'addition au sang défibriné d'une forte proportion d'eau (2 vol. et plus), d'éther, de chloroforme, etc., détruit l'union de la matière colorante du globule rouge et de la partie insoluble ou *stroma* de ce globule. La matière colorante du globule se dissout alors dans le sérum; le sang est dit alors *laqué*; il devient beaucoup plus transparent [1].

La chaleur ne modifie pas sensiblement les globules rouges jusqu'à 52°, température à partir de laquelle ils s'altèrent.

Les acides produisent un fin précipité dans la substance des hématies; les alcalis, la bile diluée dissolvent les globules rouges.

[1] Hamburger (*Arch. f. Physiol.*, 1886) a étudié l'action des solutions salines neutres étendues sur le laquage du sang. Si à 10 centimètres cubes de sang par exemple, on ajoute 100 centimètres cubes d'une solution saline de chlorure de sodium et si on le centrifuge, on observe un dépôt de globules sanguins.

On peut, partant de solutions très étendues de sel marin, et passant successivement à des solutions de plus en plus concentrées, noter celle où la matière colorante ne s'extravase plus dans le sérum; inversement, partant de solutions concentrées, mais de plus en plus étendues, on peut noter celle où la matière colorante commence à s'extravaser. On aura ainsi deux nombres, généralement très rapprochés, indiquant les limites de concentrations du sel pour lesquelles la matière colorante ne s'extravase pas.

Or, ces limites sont celles mêmes qui ont été fixées par de Vries dans ses études sur la plasmolyse végétale. Il a montré que si l'on plonge dans des solutions salines neutres de concentrations différentes des tissus formés de cellules végétales vivantes, on constate, si la solution saline est concentrée, qu'elle pénètre dans ces cellules dont le protoplasma se sépare de la paroi cellulaire, laissant ainsi une vacuole remplie de liquide : c'est là un phénomène de plasmolyse. Le contraire a lieu si la solution est étendue. De Vries a déterminé pour chaque solution saline la concentration minima capable de produire la plasmolyse. Ce sont précisément les mêmes nombres qu'a trouvés Hamburger dans ses études sur le laquage du sang.

Au lieu d'ajouter au sang défibriné des solutions salines plus ou moins concentrées, on peut ajouter du sérum plus ou moins dilué, et déterminer pour ce sérum la dilution qui permet à la matière colorante de passer en solution. Le sérum ainsi convenablement étendu (ou non étendu d'eau) sera équivalent aux solutions salines dont nous avons précédemment déterminé la concentration théorique, et ces solutions seront dites *isotoniques* entre elles et avec le sérum dilué (ou non dilué). Toute solution saline plus concentrée sera hyperisotonique au sérum; toute solution saline plus diluée sera hypoisotonique au sérum.

Si l'on mélange un même volume d'un sang défibriné avec un même volume de différentes solutions neutres isotoniques entre elles, on constate que le volume des globules rouges est le même dans toutes. Si l'on compare le volume v_a des globules rouges dans une solution déterminée a d'un sel A, au volume v_b des globules dans une solution b d'un sel B, on constate que v_b est plus petit que v_a si la solution b est hyperisotonique à la solution a; et que v_b est plus grand que v_a si la solution b est hypoisotonique à la solution a. Si donc pour déterminer le volume des globules tel qu'il est dans le sang lui-même, on devait diluer ce sang au moyen d'une solution saline neutre, il serait de toute nécessité d'employer une solution isotonique au sérum sanguin.

Les globules, à l'état où ils existent dans le sang (*globules humides*), contiennent de 58 à 68 pour 100 d'eau et de 42 à 32 pour 100 de matières sèches formées pour les neuf dixièmes de la matière colorante rouge qui leur est propre, l'*hémoglobine*, et pour un dixième du *stroma*.

Globules blancs ou leucocytes. — Les globules blancs du sang sont des éléments cellulaires incolores, muriformes, finement granuleux ayant de 1 à 4 noyaux peu apparents. Leur dimension est variable : les plus petits ont 0mm,004 de diamètre, le plus grand nombre a de 0mm,007 à 0mm,010; quelques-uns ont jusqu'à 0mm,014. Leur densité est un peu plus faible que celle des globules rouges. Lorsqu'on examine au microscope le sang maintenu à une température d'au moins 20 degrés, et mieux encore à la température du corps ou dans l'organisme vivant, on constate que ces globules blancs présentent des mouvements amiboïdes : ils poussent des prolongements, changent de forme, se déplacent, traversent les tuniques des vaisseaux et des membranes (*diapédèse*) pour aller se répandre dans les tissus voisins. Ils absorbent et engluent les particules en suspension et les microbes qui viennent à leur contact et qu'ils digèrent (*phagocytose* de Metschnikoff).

Dans le sang les globules blancs sont bien moins nombreux que les globules rouges; on compte ordinairement 1 globule blanc pour 350 à 500 rouges. Leur nombre augmente un peu après le repas, par la saignée, durant la lactation, sous l'influence des amers, de la quinine, du camphre, des essences; le mercure, le curare, les diminuent.

Les leucocytes ne sont pas tous de même espèce. On a distingué : 1° des leucocytes petits à *noyaux colorables par les couleurs d'aniline*; 2° de gros leucocytes; 3° des leucocytes intermédiaires mononucléaires, *neutrophiles* (voir plus bas); 4° des leucocytes polynucléaires plus gros que les globules rouges, qui constituent plus des deux tiers des leucocytes totaux. Ehrlich les divise en *éosinophiles* dont les granulations attirent surtout l'éosine, et en *neutrophiles*. La matière des granulations éosinophiles paraît être la nucléine ([1]).

Autres éléments anatomiques du sang. — Outre les hématies et les leucocytes, le sang contient encore : (*a*). des *globulins* ou *hématoblastes*, corpuscules rougeâtres, plus petits que les hématies, qui se rencontrent chez tous les vivipares. Il suffit pour les voir de délayer le sang dans du sérum iodé (*Hayem*). Ce sont des éléments biconcaves de 0mm,0015 à 0mm,003 de diamètre; les plus gros sont légèrement colorés par de l'hémoglobine; les plus petits sont incolores ou gris verdâtre. Ils sont peu réfringents, très altérables, se plissent, deviennent épineux et se cassent dans le sang extravasé. On suppose que ce

([1]) Voir *Annales Institut Pasteur*, t. IX, p. 289 et 340.

sont des hématies en voie de formation. On en trouve de 220 à 350 mille par millimètre cube de sang. Ils semblent devoir être identifiés avec les *corpuscules de Norris*. (*b*). Les *plaques de Bizzozero*, peut-être de même nature que les globulins, sont ovales ou arrondies d'un diamètre de $0^{mm},0025$ à $0^{mm},004$, devenant granuleuses dans le sang sorti des vaisseaux. On en compterait 4 sur 100 globules rouges.

Caractères du plasma. — Les éléments figurés que nous venons de décrire nagent dans une liqueur presque incolore, le *plasma sanguin*. On peut le séparer des globules par divers procédés : il suffit, sur le cheval, de faire à la veine jugulaire deux ligatures qui limitent ainsi une poche pleine de sang qu'on détache et suspend dans un vase entouré de glace. Dans ces conditions, le sang ainsi soustrait à la circulation générale, ne se coagule pas : au bout de quelques heures (souvent moins) les globules se sont déposés laissant le plasma qui occupe la moitié ou les 3/5 supérieurs du segment vasculaire.

C'est un liquide alcalin d'un jaune ambré, un peu visqueux, mais non filant, qui se coagule dès qu'on le laisse se réchauffer vers 7 à 8°, en une gelée transparente ou opalescente, se contractant petit à petit en expulsant de ses mailles un liquide clair et jaunâtre, le *sérum*.

Sang défibriné. — On sait que lorsqu'on bat le sang avec des baguettes, la fibrine se sépare rapidement sous forme de fibres qui s'attachent au corps qui sert à le battre. Le sang défibriné est un liquide d'un rouge plus ou moins brun, suivant son origine artérielle ou veineuse ; ses globules sont à peine altérés et l'on peut, après filtration sur linge ou sur coton de verre, transfuser sans inconvénient ce sang défibriné dans les vaisseaux d'un animal de même espèce.

C'est avec cette liqueur incoagulable qu'on fait au laboratoire la plupart des essais sur le sang. Agité à l'air, ce liquide devient rutilant, il se *sature d'oxygène* dont la majeure partie s'unit à la matière colorante des globules rouges. Gréhant a trouvé que 100 centimètres cubes de sang artériel défibriné pris dans la carotide d'un chien à jeun absorbent $31^{cc},8$ d'oxygène ; pris dans les veines sushépatiques, cette quantité absorbe 30 centimètres cubes d'oxygène. Si le chien est en état de digestion, le même volume de sang puisé dans le cœur peut absorber $27^{cc},2$, celui des veines sushépatiques $17^{cc},2$ d'oxygène.

Le sang défibriné peut absorber de l'acide carbonique : sous cette influence, il s'assombrit et présente en couches minces un dichroïsme verdâtre. Le gaz carbonique est surtout absorbé par le sérum dans lequel il se trouve en partie dissous, en partie combiné aux matières minérales et aux substances albuminoïdes.

L'hydrogène, l'azote diminuent la rutilance du sang, parce qu'ils entraînent l'oxygène combiné à la matière colorante des globules.

L'oxyde de carbone rend le sang rutilant, grâce à la combinaison qu'il forme avec la matière colorante, combinaison assez stable pour que l'oxygène ou le vide ne puissent la décomposer.

Les sels des métaux alcalins donnent au sang défibriné une couleur rouge vif en contractant ses globules. Ceux qui agissent le mieux sont : les sulfates, azotates, chlorures sodique et potassique ; carbonates, phosphates sodiques ; chlorure calcique, sulfate magnésique. Il suffit d'ajouter au sang défibriné, maintenu à 6° ou 7°, dix p. 100 de sulfate de soude, quatre p. 100 de sulfate de magnésie ou de sel ammoniac, pour que, les globules ratatinés se séparant de la liqueur où ils nagent, il devienne possible de recueillir celle-ci, presque décolorée, par simple filtration.

Les sels des métaux lourds, tels que le fer, le cuivre, le plomb, l'argent, le mercure, etc., donnent, avec le sang, un précipité abondant qui entraîne et coagule la plus grande partie des albuminoïdes.

Les alcalis caustiques transforment ce sang en une gelée épaisse où les globules sont détruits. L'alcool le coagule en une bouillie brune.

Agité avec son volume d'éther qu'on verse goutte à goutte, le sang défibriné se transforme en un liquide rouge transparent. On a dit (p. 357) que l'hémoglobine s'extravase du globule dans ces conditions et passe dans le sérum.

Composition du sang total. — Le tableau suivant donne la composition du sang total de divers animaux :

Composition du sang de divers animaux rapportée à 1000 *grammes.*

	Homme de 25 ans — (*C. Schmidt*)	Femme de 50 ans — (*C. Schmidt*)	Cheval — (*H.-Seyler*)	Chien (sang veineux) — (*Holbeck*)	Porc — (*Bunge*)	Bœuf — (*Bunge*)
GLOBULES HUMIDES. . . .	513,0 [1]	396,2	326,2	357,0	436,8	318,7
contenant :						
Eau	349,7	272,6	184,3	203,3	276,1	191,2
Hémoglobine et autres subst. protéiques. .	159,6	120,1	} 141,9	} 153,8	} 160,5	} 127,5
Sels minéraux. . . .	3,7	3,55				
PLASMA.	486,9	603,8	673,8	643,0	563,2	681,3
contenant :						
Eau	439,0	552,0	605,7	587,0	517,9	622,2
Fibrine.	3,9	1,91	6,8			
Albumine et extractif.	39,9	44,79	55,8	} 56,0	45,3	59,1
Sels minéraux. . . .	4,14	5,07	5,5			

[1] Ce chiffre est trop fort. Chez l'homme, il varie de 420 à 470 pour 1000 de sang.

La *quantité* d'hémoglobine varie avec les espèces animales. Le tableau suivant donne les proportions de cette substance calculée à l'état sec et par litre de sang :

Homme adulte	119 à 130	Porc	118 à 142
Femme adulte (1)	105 à 114*	Lapin.	84
Vieillard.	89 à 105*	Oie.	80,7 à 83,3
Taureau	108 à 123*	Coq.	85
Vache.	95 à 104*	Canard.	80 à 90
Veau (de 6 et 10 mois). .	75 à 95*	Moineau	71 à 75*
Chien.	130 à 138	Tanche	24 à 38*
Mouton	95 à 112	Grenouille	23 à 33
Cheval.	104 à 118		

D'après les nombres du tableau page 350, on peut calculer que l'hémoglobine existe dans les proportions suivantes dans les globules calculés secs de divers sangs :

Hémoglobine pour 100 *parties de globules secs.*

Homme	86,7 à 94	Porc.	71,2
Chien.	86,5	Oie	62,6
Bœuf.	70,0	Couleuvre.	46,7

A l'état normal et pour une même espèce, la quantité d'hémoglobine du sang est à peu près proportionnelle au nombre des globules. Dans les divers états pathologiques, cette proportionnalité n'existe plus.

Les sels minéraux sont différents dans les globules et dans le sérum, qui, à peu de chose près, contient les sels de la partie liquide du sang.

Composition des matières minérales de 1000 *parties de sang.*

	HOMME		FEMME		COCHON	
	Glob. rouges	Sérum	Glob. rouges	Sérum	Glob. rouges	Sérum
K^2O. . .	1,586	0,153	1,412	0,200	2,421	0,154
Na^2O . . .	0,241	1,661	0,648	1,916	»	2,406
CaO. . .	»	»	»	»	»	0,072
MgO . . .	»	»	»	»	0,069	0,021
Fe^2O^5. . .	»	»	»	»	»	0,006
Cl	0,898	1,722	0,362	0,144	0,657	2,034
P^2O^5 . . .	0,695	0,071	0,643	2,202	0,903	0,106

On remarquera la richesse relative des globules rouges en sels de

(1) Dans ce tableau, tous les nombres marqués d'un astérisque sont dus à Quinquaud (*Comptes rendus*, 18 août 1873).

potasse et en acide phosphorique, leur pauvreté en sels de soude et en chlore qui prédominent au contraire dans le sérum.

A cause de sa grande importance, nous ajouterons le tableau ci-dessous qui donne les compositions moyennes et extrêmes du sang humain à l'état de santé, d'après des dosages déjà anciens, mais fort exacts et très multipliés à une époque où l'on faisait de nombreuses saignées. Ces nombres sont de Becquerel et Rodier (*Chimie pathol.*, p. 86).

Composition moyenne, maximum et minimum du sang humain

	MOYENNE	HOMME		FEMME	
		Maximum	Minimum	Maximum	Minimum
Eau.	781,6	800,0	760,0	813,0	773,0
Globules secs (¹). . . .	135,0	152,0	131,0	137,5	113,0
Albuminoïdes du sérum.	70,0	73,0	62,0	75,5	65,0
Fibrine	2,2	3,5	1,5	2,5	1,8
Graisses	1,7	3,3	1,0	2,8	1,0
Matières extractives et sels solubles	8,4	9,0	5,0	8,5	6,2
Phosphates terreux et autres sels insolubles. .	0,35	»	»	»	»
Fer.	0,55	»	»	»	»

(¹) Nombres un peu faibles, à cause de la méthode employée, qui laissait passer une petite quantité des albuminoïdes des globules dans le sérum pendant la coagulation.
Multipliés par 2,7, les poids des globules secs donnent ceux des globules à l'état humide.

Ces chiffres, qui sont la moyenne d'un grand nombre d'analyses, montrent que les limites entre lesquelles oscillent les principaux matériaux du sang sont assez rapprochées à l'état normal.

VINGT-HUITIÈME LEÇON

CONSTITUTION DES GLOBULES BLANCS ET DES GLOBULES ROUGES. — HÉMOGLOBINE.

Composition des globules blancs. — Les globules blancs du sang sont essentiellement constitués par des matières protéiques, et contiennent accessoirement du glycogène (celui-ci durant la vie seulement), de la lécithine, des savons à acides gras, de la cholestérine, de la cérébrine, des substances extractives indéterminées, des matières minérales : chlore, acide phosphorique, potassium, sodium, calcium, magnésium et fer.

Les matières protéiques des globules blancs sont : 1° une substance présentant certaines propriétés apparentes de la mucine, mais en différant chimiquement. C'est une nucléoalbumine, appelée par Rovida *substance hyaline*. 2° Deux substances considérées primitivement comme des globulines, rangées parmi les *cell-globulines* d'Halliburton : l'une coagulant vers 50°, l'autre à 75°. On tend aujourd'hui à considérer ces principes comme des nucléoalbumines et non plus comme de véritables globulines [1]. 3° Une albumine ou *cell-albumine* coagulable à 73° et très voisine de la sérumalbumine, sinon identique.

La myosine et la fibrine qu'on a quelquefois signalées dans le globule blanc n'y existent pas.

Composition des globules rouges. — Les globules rouges sont essentiellement constitués par une trame incolore de nature protéique, le *stroma*, et par un pigment albuminoïde ferrugineux, l'*hémoglobine*, fixé sur le stroma comme une sorte de teinture.

On a indiqué précédemment que la proportion d'eau contenue dans les globules, tels qu'ils sont dans le sang, s'élève environ aux 6/10 de leur poids total. Les globules desséchés ont la composition suivante :

[1] Suivant Lilienfeld, en précipitant l'extrait aqueux des globules blancs par l'acide acétique et traitant ce précipité par l'alcool et l'éther, on obtient un résidu (*nucléo-histone*), sorte de nucléoalbumine qui se décompose facilement en nucléine et histone. Celle-ci, découverte par Kossel, est voisine des albumoses. Elle exerce sur la coagulation du sang une action retardatrice très marquée.

Suivant A. Schmidt, les globules blancs contiendraient le ferment de la fibrine et deux autres substances : la *cytine* et la *cytoglobine* aptes à se transformer en *préglobuline*, puis en *fibrinogène*. Suivant Pekelharing, le ferment de la fibrine serait une nucléoalbumine calcique

Composition des globules rouges du sang à l'état sec.

	Homme		Chien	Bœuf	Porc	Oie	Couleuvre
	Maximum	Minimum					
Hémoglobine . .	867,0	943,0	865,0	700,0	712,0	626,5	467,0
Mat^res protéiques.	122,0	51,0	125,5	268,0	234,0	364,1	458,8
Lécithine. . . .	7,2	3,5	5,9	18,5	32,6	4,6	8,5
Cholestérine. . .	2,5	2,5	3,6			4,8	
Autres matières organiques . .	1 à 2	»	»	»	»	»	65,7
Sels minéraux. .	»	»	»	12,0	24,2	»	

Substances protéiques du stroma. — Les substances protéiques du stroma ont été tout d'abord étudiées par Denis (de Commercy). Cet auteur appela *globuline* la substance qui forme ce stroma; il donna pour la préparer le procédé suivant : On défibrine du sang d'oiseau, on le passe sur un linge fin, puis on l'additionne d'une solution de chlorure de sodium au dixième; on abandonne le tout à l'air; le sang devient bientôt épais et assez semblable à un caillot, les globules adhérant entre eux; après 10 à 12 heures on lave avec de l'eau, et par petites portions, la masse visqueuse ainsi obtenue. Le sel qu'on avait ajouté, la matière colorante et la nucléine des noyaux sont ainsi enlevés; il ne reste plus que la globuline blanche et translucide [1].

« La *globuline* d'oiseau, dit Denis, est molle, blanche, translucide, formée de granulations soudées entre elles. Elle est insoluble dans l'eau, mais elle se gonfle et devient visqueuse dans l'eau salée au dixième. Dans cet état de demi-solution, si on la verse dans l'eau pure, elle se rétracte, mais une faible portion reste dissoute : cette partie rappelle la caséine par ses propriétés. Les alcalis et leurs carbonates, les acides, contractent la globuline visqueuse salée. L'eau bouillante la coagule. Exposée à l'air, elle s'altère lentement en perdant la propriété de reprendre sa viscosité dans l'eau à 10 pour 100 de sel marin.

« La globuline du sang humain est encore plus altérable, plus accessible à l'action du sel marin, qui, après l'avoir gonflée et dissoute, laisse toutefois des particules non transformables en substance visqueuse. »

Rollett a observé que si l'on fait tomber goutte à goutte du sang défibriné dans une capsule métallique placée dans un mélange de glace

[1] Denis, *Mémoire sur le sang*, p. 18 (Paris, 1859). Voir aussi p. 19 de ce beau mémoire, une méthode pour préparer la globuline du sang humain. Il vaut mieux, dans cette méthode, après avoir lavé à l'eau, finir les lavages avec une solution de carbonate de soude à 1 pour 100 qui enlève complètement la nucléine et fait contracter la globuline de Denis (*A. Gautier*). Ce nom de *globuline* ne conviendrait plus aujourd'hui.

et de sel, puis qu'on laisse réchauffer ce sang à + 20°, toute la matière colorante passe dans le sérum, tandis que les globules décolorés gardent leur forme et leur élasticité.

Pour isoler les stromas on ajoute à un volume de sang défibriné 10 à 20 volumes d'une solution de chlorure de sodium à 1 pour 100. On centrifuge pour séparer les globules de la liqueur. On mélange de nouveau les globules avec la même solution salée, on centrifuge et ainsi de suite jusqu'à ce que la totalité du sérum ait été enlevée. On additionne alors les globules de 5 à 6 volumes d'eau et d'un peu d'éther, ce dernier étant employé en quantité suffisante pour que les globules paraissent parfaitement dissous. Par centrifugation on sépare les leucocytes : le liquide restant est additionné peu à peu d'une solution de bisulfate de potasse à 1 pour 100 jusqu'à ce qu'il ait la viscosité du sang. Les stromas se déposent, ils peuvent être retenus sur un filtre et lavés.

Ces stromas sont formés de substances appartenant au groupe des nucléoalbumines ; chez les mammifères ils ne contiennent pas de nucléines proprement dites ; ce n'est que chez les oiseaux, dont les globules rouges sont nucléés, qu'on rencontre ces dernières substances.

Autres matériaux du globule rouge. — La lécithine se rencontre en proportion élevée dans le globule rouge. Chez l'homme, elle varie, à l'état normal, de 3 à 7 pour 1000 de globules calculés secs, et de 1,2 à 2,8 pour 1000 de globules humides ; chez l'oie, la lécithine des hématies s'élève à environ 2,7 et chez le bœuf à 0,75 pour 1000, calculés dans ce dernier cas à l'état de globules humides.

Gobley fut le premier qui signala la lécithine du sang (1852). Pour l'obtenir on met le caillot dans un fort nouet de toile et on le malaxe dans l'éther ; celui-ci étant filtré et évaporé laisse un résidu presque entièrement cristallin formé de graisses, d'aiguilles de cholestérine et de lécithine en petites houppes. En ajoutant de l'eau à ce résidu, cette dernière se gonfle et devient très peu soluble dans l'éther qui n'entraîne plus que les graisses et la cholestérine. Le résidu repris par l'alcool à 50° centésimaux et à la température de 60°, laisse cristalliser la lécithine par refroidissement.

On vient de voir comment on peut séparer de la lécithine la cholestérine et les graisses. A son tour le mélange de ces deux dernières substances traité par les alcalis caustiques qui saponifient les graisses, laisse la cholestérine seule soluble dans l'éther. Hoppe-Seyler en a trouvé $0^{gr},49$ dans les globules de 1 litre de sang d'oie, et $0^{gr},48$ dans ceux de 1 litre de sang de bœuf ; soit en moyenne pour ce dernier sang $1^{gr},20$ pour 1000 de globules humides. Flint a retiré $0^{gr},44$ à $0^{gr},75$ de cholestérine, presque entièrement contenue dans les globules, de 1 litre de sang veineux.

Les matières minérales des globules rouges restent comme résidu de leur calcination ménagée. Elles sont riches en sels de potasse, surtout en phosphate et chlorure, mêlés d'une trace de sel marin ; on y trouve un excès d'acide phosphorique provenant en partie des lécithines, en partie des nucléo-albumines ; un peu de magnésie et de chaux ; enfin, à l'état de peroxyde, le fer qui entrait dans la constitution de l'hémoglobine.

Composition des cendres de 100 parties de globules humides de sang humain.

	Sang d'homme. (*C. Schmidt.*)	Sang de femme.	Sang humain en général. (*Strecker.*)
Chlorure de potassium	3,68	3,41	3,55
— de sodium	trace	trace	trace
Sulfate de potassium	0,13	0,157	0,143
Phosphate de potassium	2,34	2,108	2,67
— de sodium	0,63	trace	0,114
— calcium	0,09	0,218	0,073
— magnésium	0,06		
Soude en excès	0,134	0,205	0,145
Potasse en excès	»	0,857	0,66
Total	7,28	6,959	7,95

Hoppe-Seyler a trouvé dans 1000 parties de globules humides de porc, de cheval et de bœuf les proportions de sels suivantes :

	Porc.	Bœuf	Chèvre.
Potasse (K^2O)	5,54	2,09	4,92
Soude (Na^2O)	»	0,75	»
Magnésie (MgO)	0,16	0,017	?
Chlore	1,50	1,63	1,93
Anhydride phosphorique (P^2O^5)	2,07	0,70	?
Résidu salin total	8,90	4,80	»

Tous ces chiffres montrent que les globules rouges contiennent un excès d'alcali, et surtout de potasse, que sature certainement une matière organique acide : nucléine, oxyhémoglobine ou autre. Aussi les cendres des globules rouges sont-elles alcalines. Le poids de la potasse est, dans ces éléments, près de dix fois aussi grand que dans une quantité égale de plasma emprunté au même sang. Au contraire, comme on verra, la soude est près de trois fois moindre dans les globules que dans le plasma. Ce tableau montre encore que la composition des matières minérales du globule rouge est très variable. Non seulement le bœuf en contient près de deux fois moins que le porc, mais celles du bœuf sont bien plus pauvres en sels de potassium.

Boussingault a trouvé $0^{gr},350$ de fer métallique dans 100 grammes

de globules secs, soit environ 1,40 de fer dans 1000 de globules humides.

Des dosages de fer dans le sang total ont été faits par Pelouze. Voici ses nombres pour 1000 grammes de sang :

	Maximum.	Minimum.
Homme	0gr,537	0gr,506
Bœuf	0,540	0,480
Porc	0,595	0,506
Oie	0,348	0,347
Poulet	0,357	»
Grenouille	0,425	»

Une faible proportion de sel marin paraît faire partie du globule rouge. Nous parlerons plus loin des gaz des globules rouges.

MATIÈRES COLORANTES DU GLOBULE ROUGE. — HÉMOGLOBINE ET OXYHÉMOGLOBINE

L'hémoglobine et l'oxyhémoglobine sont les matières colorantes du globule rouge du sang des vertébrés. Ce sont des substances protéiques et ferrugineuses. Elles sont très voisines l'une de l'autre : l'oxyhémoglobine dérivant de l'hémoglobine par oxydation directe, en présence de l'air; l'hémoglobine pouvant être régénérée aux dépens de l'oxyhémoglobine par l'action du vide.

Ces pigments n'existent pas seulement dans les globules rouges du sang des vertébrés; on les trouve encore dans le tissu musculaire de ces mêmes animaux, ainsi que dans le sang d'un certain nombre d'invertébrés, non plus fixés sur des éléments figurés, mais dissous dans la liqueur sanguine.

Les pigments du sang peuvent être obtenus sous forme cristalline. C'est à cette particularité que nous devons de bien connaître la composition et les propriétés physiques et chimiques de ces corps ainsi que leurs principaux produits de décomposition.

L'oxyhémoglobine étant stable à la température ordinaire, ce pigment a été plus particulièrement étudié.

OXYHÉMOGLOBINE [1]. — HÉMOGLOBINE

Oxyhémoglobine. — Tous les sangs ne sont pas également convenables pour la préparation de cristaux d'oxyhémoglobine, car tous

[1] On l'avait d'abord appelée *hématosine*, mais on a dû renoncer à ce nom, qui était celui d'une matière colorante végétale. On appelle encore l'hémoglobine *hématoglobuline*, *hématocristalline* ou, comme Stockes, *cruorine*.

ne renferment pas la même variété d'oxyhémoglobine, et ces diverses variétés se distinguent en particulier par la facilité plus ou moins grande qu'elles ont à cristalliser. Les sangs qui permettent le mieux la préparation de cristaux d'oxyhémoglobine sont ceux de rat, de souris, de cobaye, de carpe, de perche, de barbeau. Il suffit en général d'ajouter à ces sangs un peu d'éther de façon à les laquer, ou une petite quantité d'eau et un peu d'éther, puis de refroidir ce mélange à 0°, pour le voir se transformer en un magma cristallin.

Les sangs de chien, de chat ou de cheval doivent subir le même traitement, mais être additionnés en outre du quart de leur volume d'alcool. Pour d'autres, ceux de l'homme ou du singe, il faut ajouter plus d'alcool encore et refroidir beaucoup. Enfin, ceux de bœuf et de porc ne donnent que très difficilement de l'hémoglobine cristallisée.

Arthus a indiqué le procédé suivant dans lequel il n'est pas nécessaire de refroidir le sang : à 1 volume de globules rouges de sang de cheval séparés du plasma on ajoute 2 volumes d'eau distillée, et l'on introduit ce mélange dans un dialyseur. On le plonge dans un vase contenant 8 à 10 volumes d'alcool à 30 ou 40 pour 100 et l'on abandonne le tout pendant 24 heures. L'alcool traversant lentement le dialyseur, précipite l'oxyhémoglobine sous forme cristalline.

Pour préparer l'oxyhémoglobine pure, Hoppe-Seyler emploie le procédé suivant : à du sang défibriné on ajoute 10 à 20 volumes d'eau salée à 1 pour 100 et l'on centrifuge. Les globules séparés de la liqueur, sont de nouveau mêlés d'eau salée et séparés par centrifugation, etc. Ainsi lavés, ils sont additionnés de 2 volumes d'eau distillée et ce mélange est agité avec de l'éther. L'excès d'éther surnageant est décanté ; la liqueur est abandonnée à l'air dans une large capsule pour chasser l'éther, elle est ensuite refroidie à 0° et additionnée d'un quart de son volume d'alcool à 0°. On abandonne ce mélange pendant quelques jours à une température de — 5° à — 10°. Les cristaux d'oxyhémoglobine qui se sont déposés sont redissous dans très peu d'eau à 35° ; cette solution est refroidie et mélangée d'alcool également refroidi. Les cristaux formés sont enfin lavés à l'alcool à 25 pour 100 et desséchés dans le vide à la température de 0 degré [1].

Lehmann a donné la méthode suivante : on saigne un chien et on laisse le sang se coaguler en lieu bien froid. Après 24 heures, on divise le caillot en le faisant passer à travers un linge. On ajoute à la partie liquide quelques centimètres cubes d'une dissolution aqueuse de bile cristallisée ; elle dissout les globules et fait s'extravaser l'hémoglobine. Après un jour encore, on filtre et l'on additionne la liqueur du 5ᵉ de

[1] Voir *Compt. rend.*, CIX, 156, une modification importante à ce procédé.

son volume d'alcool froid. Bientôt apparaissent les cristaux d'oxyhémoglobine qu'on purifie comme ci-dessus.

Composition de l'oxyhémoglobine. — L'oxyhémoglobine, telle qu'elle cristallise du sang oxygéné par les précédentes méthodes, a été étudiée par divers auteurs. Nous en donnons ici quelques analyses en faisant remarquer que celle de Kossel, faite par la méthode de Dumas, donne une garantie sérieuse pour le dosage de l'azote, tandis que toutes les autres ont été exécutées par la méthode à la chaux sodée qui fournit généralement des chiffres trop faibles :

Analyses de l'oxyhémoglobine cristallisée et sèche.

Éléments dosés	Cheval — (*Kossel*)	Cochon d'Inde — (*H.-Seyler*)	Porc — (*Otto*)	Chien — (*A. Jacquet*)	Bœuf — (*Häfner*)
Carbone	54,87	54,12	54,17	54,57	54,66
Hydrogène	6,97	7,36	7,38	7,22	7,25
Azote	17,31	16,78	16,23	16,38	17,70
Oxygène	19,73	20,68	21,36	20,93	19,54
Soufre	0,65	0,58	0,66	0,568	0,45
Fer	0,47	0,48	0,43	0,336	0,40
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Éléments dosés	Écureuil — (*H.-Seyler*)	Oie — (*H.-Seyler*)	Poulet — (*A. Jacquet*)	Calcul pour $C^{514}H^{825}Az^{147}O^{147}S^{2}Fe$
Carbone	54,09	54,26	52,47	54,94
Hydrogène	7,39	7,10	7,19	6,93
Azote	16,09	16,21	16,45	17,32
Oxygène	21,44	20,69	22,50	19,79
Soufre	0,40	0,59	0,857	0,55
Fer	0,59	0,43	0,335	0,47
	100,00	100,00	100,00	100,00

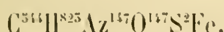
Malgré cette similitude de composition, nous verrons tout à l'heure que chaque espèce animale fournit une oxyhémoglobine spéciale.

On remarquera que ces analyses portent sur des oxyhémoglobines de sangs comparables entre eux. Mais si l'on passe aux sangs d'oiseau, de poisson et surtout de reptile, le rapport des poids de l'oxyhémoglobine au fer qu'elle contient change aussi :

	Fer pour 1000 de sang.	Oxyhémoglobine pour 1000 de sang.
Homme	0,537	126
Bœuf	0,547	126
Mouton	0,470	112
Canard	0,343	91
Grenouille	0,425	28

L'oxyhémoglobine du sang de grenouille, en particulier, paraît beaucoup plus riche en fer que toutes les autres.

Le calcul de l'analyse de Kossel conduit à



$$C^{544}H^{825}Az^{147}O^{147}S^{2}Fe,$$

en admettant qu'il y ait un seul atome de fer par molécule d'oxyhémoglobine [1]. Le poids moléculaire de cette substance serait donc, d'après ces nombres, de 11881, c'est-à-dire presque exactement le double de celui que nous avons attribué à l'albumine d'œuf.

Propriétés de l'oxyhémoglobine. — L'oxyhémoglobine cristallise sous des formes très diverses, suivant le sang d'où elle provient, mais elles appartiennent presque toutes au système orthorhombique. La figure 55 indique quelques-unes des apparences de ces cristaux. Le tableau suivant fournira des renseignements précis à ce sujet :

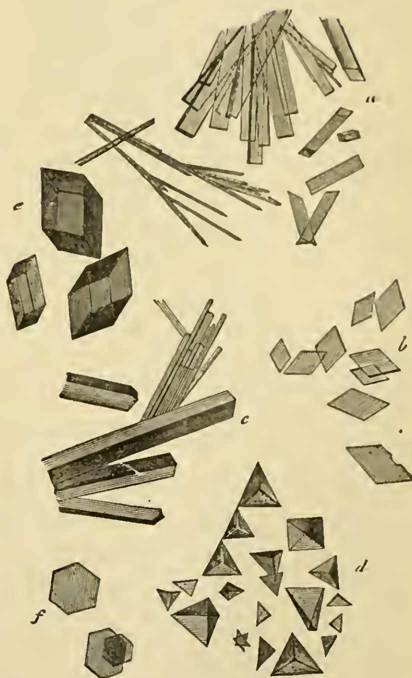


Fig. 55. — Cristaux d'hémoglobine : *a* et *b*, de l'homme ; *c*, du chat ; *d*, du cochon d'Inde ; *e*, du cheval ; *f*, de l'écureuil.

[1] Hüfner attribue à l'oxyhémoglobine de chien la formule $C^{636}H^{1025}Az^{164}FeS^{3}O^{181}$ et le poids moléculaire 14129. On remarquera que dans les analyses d'oxyhémoglobine les dernières faites et les plus sûres, le poids centésimal du fer ne dépasse pas 0,39 pour 100 d'oxyhémoglobine.

FORMES CRISTALLINES ET SOLUBILITÉ DES PRINCIPALES VARIÉTÉS D'OXYHÉMOGLOBINE

ESPÈCE ANIMALE	FORME CRISTALLINE	SOLUBILITÉ DANS L'EAU FROIDE	OBSERVATIONS
Homme . . .	Prismes orthorhombiques, en rectangles allongés; et rhombes d'un angle de 54°6′; prismes à 4 pans.	Très soluble	Cristallise difficilemnt.
Singe (cynocéphale).	Orthoromb.: petites tables.	Très soluble	Cristallise difficilemnt
Ecureuil. . .	Tables ou prismes hexagonaux, quelquefois cristaux rhombiques, souvent groupés en rosettes. . .	Très peu soluble. . .	Cristallise aisément.
Chat	Prismes orthoromb. 4 pans.	Peu soluble.	Cristallise bien.
Lion.	Prismes orthoromb. 4 pans.	Peu soluble.	Cristallise facilement.
Chien	Prismes orthorombiques à 4 pans basés ou à facettes pyramidées	Peu soluble.	Cristallise facilement.
Cobaye . . .	Tétraèdres à angles de 60° env. — Syst. orthoromb.	Très peu soluble. . . .	Cristallise facilement.
Souris. . . .	Tables hexagonales; fines aiguilles	Très sol. (*Bojanowski*). Très peu sol. (*Lehmann*).	Cristallise aisément.
Rat	Tétraèdres et octaèdres. .	Très peu soluble. . . .	Cristallise très facilnt.
Cheval. . . .	Tables orthorhombiques et prismes fins.	Très soluble.	Cristallise facilement.
Lapin. . . .	Rectangles; rhombes allongés.	Extrêmement soluble. .	Cristallise très diffnt.
Mouton . . .	Prismes orthorombiques. .	Très soluble.	Cristallise difficilemnt.
Bœuf	Prismes biseautés	Très soluble.	Cristallise avec une extrême difficulté.
Porc. . . .	Prismes en petites aiguilles.	Très soluble.	Cristallise très diffnt.
Pigeon. . . .	Sphéroïdes	Peu soluble.	Cristallise très difficnt.
Oie	Tables rhombiques ou hexagonales minces.	Très soluble	Cristallise très difficnt.
Grenouille . .	Prismes	Très soluble	Cristallise très difficnt.
Carpe. . . .	Écailles	Très soluble	Cristallise très facilnt. par addition d'eau.
Tanche . . .	Petites tables minces. . .	Très soluble	Cristallise très facilnt.
Lombric. . .	Aiguilles très ténues. . .	Très soluble	Cristallise facilement.

Tous ces cristaux, polychroïques et biréfringents, diffèrent non seulement par leur forme cristalline, mais aussi par leur solubilité dans l'eau et par l'eau de cristallition. L'oxyhémoglobine cristallisée, séchée dans le vide, perd, celle d'écureuil 9,4 pour 100 d'eau; celle d'oie 7 pour 100; celle de porc 5,9 pour 100; celle de cochon d'Inde 6 pour 100; celle de chien 3 à 4 pour 100 d'eau.

Desséchée à 0°, l'oxyhémoglobine forme une poudre rouge brique qui ne s'altère que lentement. Portée à 100° *parfaitement sèche*, elle ne perd pas sa propriété de recristalliser; mais, en présence d'un peu d'eau, elle se décompose bientôt.

Sa solution dans l'eau froide est rouge de sang; si l'on chauffe, il se fait un coagulum brun. Toutefois, en solution étendue, l'oxyhémoglobine supporte un instant 70° et même 80° sans se détruire; mais si l'on prolonge l'action de la chaleur, elle se dédouble bientôt, avec absorption d'un peu d'oxygène emprunté à l'air, en albumine et hématine. Il se fait en même temps un composé non cristallisable, la *méthémoglobine*, dans des conditions que l'on spécifiera plus loin.

L'oxyhémoglobine se dissout dans les solutions salines diluées. Le chlorure de sodium ou le carbonate de potasse, ajoutés en poudre, la précipitent. Elle est aussi précipitée par l'alcool.

L'oxyhémoglobine joue le rôle d'un acide faible : elle rougit très légèrement le tournesol bleu. Les alcalis fixes, libres ou carbonatés, dans un état de dilution extrême, dissolvent abondamment l'oxyhémoglobine; ces solutions sont plus stables que celles faites avec l'eau pure et se conservent longtemps à 15°; l'alcool n'en précipite pas l'oxyhémoglobine. L'ammoniaque affaiblie forme avec l'oxyhémoglobine une solution rouge groseille peu altérable.

Les alcalis forts et les acides un peu concentrés décomposent rapidement les solutions d'oxyhémoglobine en donnant de l'hématine et un précipité d'albumine, à moins que l'acide employé ne soit impropre à précipiter l'albumine (acides phosphorique, oxalique, lactique), auquel cas l'hématine seule apparaît.

Le sous-acétate de plomb, le nitrate d'argent, le sublimé, les sulfates de fer et de cuivre, ne produisent même pas de trouble dans les solutions d'oxyhémoglobine; mais peu à peu les liqueurs brunissent, surtout si l'on chauffe, et donnent de l'hématine et un coagulum albumineux.

Les corps réducteurs : sulfures alcalins, hydrosulfite de sodium, tartrate stanneux ammoniacal, stannate, phénylhydrazine, levures, bactéries, etc., transforment l'oxyhémoglobine en *hémoglobine* (Voir plus loin). L'hydrogène sulfuré réduit l'oxyhémoglobine, puis s'unit à celle-ci et donne peut-être la *thiohémoglobine*, dont les solutions concentrées, couleur olivâtre lorsqu'on les dilue, présentent une bande d'absorption dans le rouge et arrêtent tous les rayons bleus et violets.

Les cristaux d'oxyhémoglobine décomposent l'eau oxygénée en absorbant un peu d'oxygène. Ils ozonisent aussi l'oxygène ambiant; sur un papier imprégné de teinture de gayac, déposons une goutte de solution concentrée d'oxyhémoglobine : elle s'entourera d'une auréole bleue, comme avec l'eau oxygénée. Ajoutons à de l'essence de térébenthine quelques gouttes de sang ou un peu d'oxyhémoglobine, et agitons à l'air; au contact de l'oxyhémoglobine, l'essence se chargera d'ozone; si nous versons alors dans ce mélange un peu de teinture de gayac, il se produira une très belle coloration bleu indigo caractéristique.

Tous les corps oxydants (ozone, permanganates, chlorates) transforment l'oxyhémoglobine en méthémoglobine.

Lorsqu'on fait passer un courant de gaz carbonique dans une solution d'oxyhémoglobine, on constate d'abord une simple fixation de ce gaz : 1 gramme d'oxyhémoglobine peut ainsi en fixer $3^{cc},5$. Cette combinaison est décomposée dans le vide. Si l'on continue à faire passer le courant de gaz carbonique dans la solution d'oxyhémoglobine, cette dernière est peu à peu desoxygénée.

Lorsqu'on fait passer un courant de gaz inerte pour le pigment sanguin (Azote ou hydrogène), dans une solution d'oxyhémoglobine, on la décompose en oxygène entraîné par le courant gazeux et hémoglobine.

L'oxyde de carbone traversant une solution d'oxyhémoglobine chasse l'oxygène de cette combinaison pour se substituer à lui et donner une combinaison cristallisable et isomorphe, la *carboxyhémoglobine*. Celle-ci est plus stable que l'oxyhémoglobine : ce n'est que difficilement qu'on parvient à la décomposer en oxyde de carbone et hémoglobine. Un courant de bioxyde d'azote barbotant dans une solution de carboxyhémoglobine, décompose cette combinaison en oxyde de carbone et hémoglobine qui, se combinant au bioxyde d'azote, donne un nouveau composé cristallisable, isomorphe des précédents, l'azotoxyhémoglobine.

Hémoglobine. — Lorsque par le vide, les réducteurs, l'action des bactéries, etc., l'oxyhémoglobine a perdu tout l'oxygène apte à être enlevé par dissociation (soit 2 atomes d'oxygène par molécule), elle s'est transformée en une nouvelle substance, l'*hémoglobine*, que l'on rencontre dans le sang à côté de l'oxyhémoglobine.

Il est évident qu'il y a autant de variétés d'hémoglobines que d'oxyhémoglobines, mais tous ces dérivés sont restés jusqu'ici confondus.

Le meilleur procédé pour préparer l'hémoglobine est celui de Nencki et Sieber. Il consiste à abandonner à 25°, avec un peu d'eau et dans une atmosphère d'hydrogène, des cristaux d'oxyhémoglobine additionnés d'une trace de sang putréfié. Les bactéries absorbent rapidement tout l'oxygène, et la solution, d'un beau rouge violet, ne contient bientôt plus que de l'*hémoglobine*. En traitant cette solution par de l'alcool absolu qu'on ajoute goutte à goutte, on obtient des cristaux d'hémoglobine cristallisée. Ce sont, suivant l'origine du sang, des rectangles ou des rhombes (*sang humain*), des tables, des prismes biréfringents, etc., d'une belle couleur verte par transparence, rouge violet par réflexion. Ces cristaux ne peuvent guère s'observer que dans l'alcool, car ils tombent en déliquescence à l'air, s'oxydent et se transforment en oxyhé-

moglobine, en fixant environ 160 centimètres cubes d'oxygène pour 100 grammes d'hémoglobine.

L'hémoglobine se dissout dans l'eau en donnant des solutions d'une coloration plus foncée que celles d'oxyhémoglobine. Ces solutions ne sont précipitées ou altérées, ni par l'hydrogène sulfuré, ni par le chloroforme, ni par l'éther. Elles précipitent par l'alcool, le sublimé, le nitrate d'argent, l'alun.

L'hémoglobine se combine directement à l'oxygène pour donner de l'oxyhémoglobine, à l'oxyde de carbone pour former de la carboxyhémoglobine, au bioxyde d'azote pour donner de l'azotoxyhémoglobine. Elle se combine enfin à l'acétylène et à l'acide cyanhydrique.

A l'abri de l'air, les acides, les alcalis, et l'eau elle-même à chaud, dédoublent l'*hémoglobine* en albumine et *hémochromogène* (ou hématine réduite) de couleur pourpre, apte à donner de l'hématine en s'oxydant à l'air. L'hémoglobine présente une très grande résistance à la putréfaction.

Dissociation de l'oxyhémoglobine.

L'oxyhémoglobine est dissociable à partir de la température de 15° à 20°. Elle n'est stable qu'aux températures voisines de 0°.

Dans une atmosphère pauvre en oxygène, l'oxyhémoglobine se décompose partiellement en hémoglobine et oxygène; inversement, dans une atmosphère riche en oxygène, l'hémoglobine se combine partiellement à ce gaz pour donner de l'oxyhémoglobine.

Ces notions doivent être précisées. Supposons une solution d'hémoglobine dans une atmosphère privée d'oxygène; elle ne se modifiera pas. Introduisons de l'oxygène dans cette atmosphère et supposons, pour fixer les idées, que cet oxygène ait une tension de 20 millimètres de mercure : une partie de l'hémoglobine, passera à l'état d'oxyhémoglobine. Pour une tension autre de l'oxygène, soit supérieure soit inférieure à 20 millimètres, la quantité d'oxyhémoglobine produite augmentera ou diminuera; la quantité d'oxyhémoglobine croîtra très rapidement avec la pression d'oxygène jusqu'à ce que celle-ci ait atteint 60 millimètres de mercure. Pour les pressions supérieures à 60 millimètres la quantité d'oxyhémoglobine continuera bien à croître avec la pression, mais fort peu.

Inversement, supposons une solution d'oxyhémoglobine en contact avec une atmosphère extrêmement riche en oxygène, et voyons ce qui se produira si la tension de l'oxygène diminue dans cette atmosphère : une partie de l'oxyhémoglobine sera dissociée, mais seulement une très petite partie tant que la tension restera supérieure à 60 millimètres. Si la tension de l'oxygène de l'atmosphère continue à diminuer, au-dessous de 60 millimètres, la dissociation de l'oxyhémoglobine continuera à se pro-

duire, la quantité dissociée augmentant très rapidement à mesure que diminuera la tension de l'oxygène.

Supposons qu'une solution d'hémoglobine soit mise en contact avec une atmosphère oxygénée et qu'on détermine la quantité d'oxygène absorbé par cette solution. Pour des tensions d'oxygène petites, 20 millimètres par exemple, la solution absorbera peu d'oxygène; pour des tensions plus fortes elle en absorbera davantage, la quantité absorbée augmentant rapidement avec la pression tant que celle-ci est inférieure à 60 millimètres. Pour des tensions supérieures à 60 millimètres, la quantité d'oxygène absorbé croîtra avec la tension[1], mais l'accroissement sera très faible. En d'autres termes, une solution d'hémoglobine mise en contact avec une atmosphère d'oxygène à 60 millimètres de pression se sature presque complètement d'oxygène; et inversement, une solution d'oxyhémoglobine conservée au contact d'une atmosphère à haute tension d'oxygène, ne perd presque pas d'oxygène lorsque la tension de ce gaz dans l'atmosphère diminue jusqu'à 60 millimètres : le dégagement de ce gaz ne devient très sensible que pour les tensions inférieures.

On exprime ces faits en disant qu'à 40° la tension de dissociation de l'oxyhémoglobine est de 60 millimètres de mercure.

Cette tension de dissociation varie d'ailleurs un peu avec la richesse de la solution en hémoglobine. Elle varie surtout avec la température; elle augmente avec cette dernière.

D'après les recherches de Hüfner, 1 gramme d'hémoglobine de bœuf absorbe $1^{cc},34$ d'oxygène (gaz mesuré à 0° et à la pression 760 mm.) dans l'atmosphère ordinaire (1).

Spectres d'absorption de l'hémoglobine et de ses combinaisons.

Lorsqu'après avoir fait tomber un pinceau de lumière blanche sur une auge à faces parallèles contenant du sang artériel, ou une solution neutre d'oxyhémoglobine, on reçoit à sa sortie ce rayon sur un prisme, puis sur un écran, le rayon lumineux modifié par la solution d'oxyhémoglobine, au lieu de donner un spectre continu du rouge au violet, ne forme sur l'écran qu'un spectre pâle limité au rouge et à une partie de l'orangé. Si l'on ajoute peu à peu de l'eau à la solution d'oxyhémoglobine contenue

(1) Bohr a prétendu qu'il existe 4 sortes d'oxyhémoglobines qu'il a désignées par α, β, γ et δ, l'oxyhémoglobine γ étant celle qu'on obtient par les procédés ordinaires de préparation. Ces oxyhémoglobines présenteraient des propriétés communes (cristallisation, spectre d'absorption, etc.); elles ne différeraient que par les quantités d'oxygène qu'elles contiennent, ces quantités étant respectivement, pour 1 gramme d'hémoglobine mis en contact à la température des laboratoires avec une atmosphère dans laquelle l'oxygène a une tension de 150 millimètres de mercure : pour α, $0^{cc},4$; pour β, $0^{cc},8$; pour γ, $1^{cc},7$; pour δ, $2^{cc},7$. Hüfner a montré que Bohr avait opéré sur des mélanges d'hémoglobine et de produits divers de décomposition, et qu'il n'y a en réalité qu'une seule oxyhémoglobine.

dans l'auge, la lumière reçue sur l'écran s'étend jusqu'à la ligne D du spectre de Frauenhoffer et apparaît en même temps dans le vert entre E et F.

Cette première expérience permet de constater que le sang est rouge orangé par transmission, avec une faible teinte verte. Si, comme le fait Hoppe-Seyler, on place une solution d'oxyhémoglobine, au 1000e environ, devant la partie inférieure de la fente d'un spectroscope dont

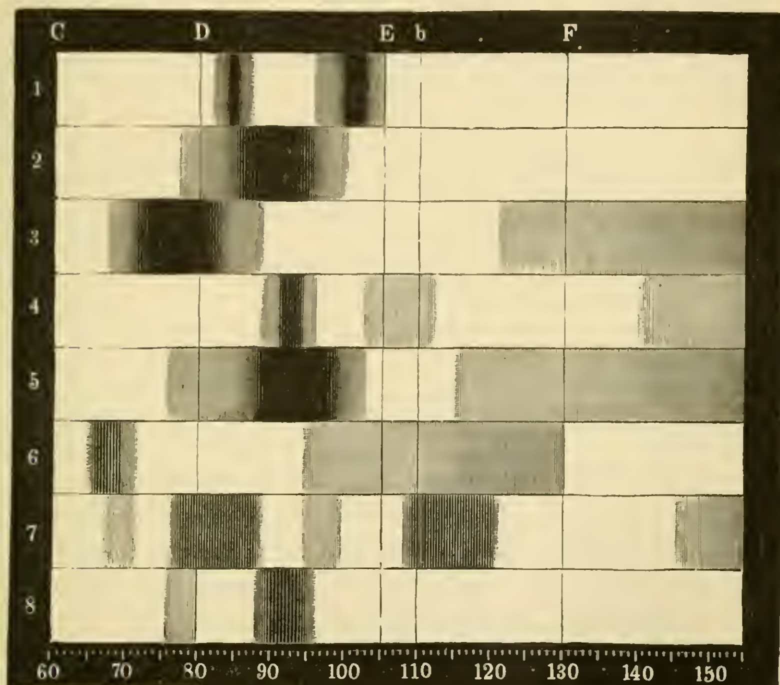


Fig. 56. — Bandes d'absorption spectrale de la matière colorante du sang et de ses dérivés.
1, oxyhémoblobine ; — 2, hémoglobine ; — 3, hématine dissoute dans une solution très étendue de soude caustique ; — 4, hémochromogène en solution alcaline ; — 5, hématine alcaline traitée par le cyanure de potassium ; — 6, hématine dissoute dans l'alcool additionné d'un peu d'acide sulfurique ; — 7, hématoporphyrine en solution alcaline ; — 8, hématoporphyrine dissoute dans l'alcool additionné d'un peu d'acide sulfurique.

la partie supérieure est éclairée par la lumière solaire, la partie du pinceau lumineux modifiée par le passage à travers l'oxyhémoglobine donne un spectre continu portant deux bandes obscures placées entre les lignes D et E de Frauenhoffer (fig. 56-1) ; une troisième bande est bien visible si le prisme est fluorescent ; elle est située dans le violet vers H (*Soret*) [1]. Enfin une plage d'absorption partielle va croissant du vert au violet, et s'étend jusqu'à cette dernière couleur, qui elle-même reste

[1] La figure ci-dessus ne permet pas de voir cette partie du spectre, placée trop à droite.

presque totalement transmise (*Branly*). La première bande de gauche α est étroite, bien limitée, à droite de la ligne D (longueur d'onde moyenne $\lambda = 577$ millionièmes de millimètre); la seconde β plus estompée est à gauche de E ($\lambda =$ de 545 à 535 millionièmes de millimètre).

D'Arsonval a découvert en outre dans l'ultra-violet, entre les raies G et H (λ de 430 à 390 millionièmes de millimètre), une bande très sensible en photographie, propre à l'oxyhémoglobine seule. Alors que le sang est beaucoup trop dilué pour apercevoir les autres bandes, celle-ci est encore facilement décelable.

Vient-on à transformer au moyen des agents réducteurs ci-dessus mentionnés l'oxyhémoglobine en hémoglobine, tout le spectre, sauf le rouge, est alors absorbé par le sang; en diluant de plus en plus la solution, on voit apparaître le vert et le bleu; en diluant encore, il ne reste plus qu'une large bande située entre D et E (fig. 56-2), à peu près dans l'espace qui était auparavant limité par les deux principales bandes α et β de l'oxyhémoglobine. Cette bande unique, dite *de Stockes*, ($\lambda =$ de 570 à 550) caractérise l'hémoglobine.

L'hémoglobine oxycarbonée offre un spectre à deux bandes d'absorption très analogue à celui de l'oxyhémoglobine. L'une δ, un peu à droite de D et plus à droite que la bande α de l'oxyhémoglobine, a pour longueur d'onde moyenne $\lambda = 572$; l'autre γ a pour longueur d'onde moyenne $\lambda = 532$; elle est par conséquent un peu à gauche de E. Ces deux bandes, placées entre D et E, mais un peu plus rapprochées l'une de l'autre que celles de l'oxyhémoglobine, pourraient faire confondre la carboxyhémoglobine avec la substance colorante oxygénée ordinaire du sang, si ces bandes nouvelles ne jouissaient de cette particularité de ne disparaître ni par les réducteurs, ni par la putréfaction, et d'être ainsi inaptes à donner la bande de l'hémoglobine de Stockes [1].

Les solutions d'hémoglobine bioxyazotée sont d'une couleur rouge clair; leur spectre d'absorption présente aussi deux bandes placées à peu près comme celles de l'oxyhémoglobine. Mais les réducteurs ne les font pas disparaître pour donner la bande unique de l'hémoglobine.

Nous décrirons plus loin les spectres d'absorption des dérivés de l'hémoglobine dont il nous reste à faire l'étude.

[1] Mélangé d'un léger excès de soude, le sang garde son ton rouge vif s'il contient de la carboxyhémoglobine, et brunit au contraire s'il est coloré par l'oxyhémoglobine. Son pouvoir absorbant pour l'oxygène de l'air est très sensiblement diminué s'il contient de la carboxyhémoglobine. Le sang mêlé du double de son volume de lessive de soude se change, s'il est naturel, en une masse brun sale qui, étendue sur la porcelaine, laisse une trace verdâtre : s'il contient de la carboxyhémoglobine, il donne une matière rougeâtre et une trace rouge sur la porcelaine (*Hoppe-Seyler*). Ces caractères sont précieux pour établir l'empoisonnement par l'oxyde de carbone, même plusieurs jours après la mort.

VINGT-NEUVIÈME LEÇON

PRODUITS DÉRIVÉS DE L'HÉMOGLOBINE.

Étudions maintenant les isomères ou polymères de l'hémoglobine, et les dérivés de ses dédoublements réguliers.

Parahémoglobine (*Nencki*). — C'est une substance que l'on obtient en abandonnant l'oxyhémoglobine une vingtaine d'heures vers 8° à l'action de l'alcool à 93° centésimaux. Elle se transforme dans ces conditions en un corps de même composition, isomère ou polymère, la *parahémoglobine*, insoluble dans l'eau et dans l'alcool, se dissolvant à peine dans l'alcool absolu ammoniacal, soluble dans les alcalis dilués qui la détruisent peu à peu en albuminoïde et hématine. Elle est formée de cristaux rouges biréfringents, donnant une seule bande située entre D et E.

La parahémoglobine se dédouble en hématine et en une substance albuminoïde, dans les mêmes conditions que l'hémoglobine. Dans cette transformation elle absorbe 6 pour 100 de son poids d'oxygène, suivant Nencki.

La parahémoglobine ne se produit ni avec l'hémoglobine oxycarbonée, ni avec la *méthémoglobine* dont nous allons parler ([1]).

Méthémoglobine. — Lorsqu'on laisse agir quelque temps un volume d'alcool froid sur quatre volumes d'une solution concentrée de cristaux d'oxyhémoglobine, ou lorsqu'on additionne cette solution, portée à 25 degrés, de 3 à 4 centimètres cubes d'alcool par litre, ou bien enfin lorsqu'on ajoute à la liqueur un peu d'une solution forte de ferricyanure de potassium jusqu'à ce que le mélange brunisse, l'oxyhémoglobine se transforme en une masse brun rougeâtre formée de très fines aiguilles. On réussit bien cette préparation l'hiver en opérant avec l'oxyhémoglobine de porc.

Tous les oxydants, l'ozone, l'iode, l'acide osmique, le ferricyanure de potassium, le permanganate et le chlorate de potasse, les nitrites, etc.,

([1]) **Pseudo-hémoglobine** (*de Ludwig et Siegfried*). — Lorsqu'on a traité le sang par l'hydrosulfite de soude, ou lorsqu'on le fait traverser par un courant d'hydrogène jusqu'à ce qu'il présente le spectre d'absorption de l'hémoglobine, on constate qu'il peut encore abandonner de l'oxygène si on le soumet à l'action du vide. Donc, tout en présentant le spectre d'absorption de l'hémoglobine, il contenait une substance autre, une combinaison oxygénée de l'hémoglobine, intermédiaire à l'hémoglobine et à l'oxyhémoglobine, c'est la *pseudo-hémoglobine*.

On aurait retrouvé cette pseudo-hémoglobine dans le sang des chiens asphyxiés.

transforment ainsi l'oxyhémoglobine en méthémoglobine contenant sous un état plus fixe que l'oxyhémoglobine, l'oxygène uni à la molécule d'hémoglobine. On ne peut, en effet, enlever cet oxygène à la méthémoglobine ni par le vide, ni par barbottage de gaz inertes. Mais les réducteurs sont aptes à s'en emparer aisément et à régénérer l'hémoglobine qui peut être transformée à l'air en oxyhémoglobine ordinaire.

L'action de la chaleur, de l'alcool affaibli, de petites quantités d'acides ou de bases, le contact d'une lame de palladium fortement chargé d'hydrogène, les solutions de pyrogallol, de pyrocatéchine, etc., transforment l'oxyhémoglobine en méthém oglobine.

Les cristaux de méthémoglobine de porc renferment 12 pour 100 d'eau. Après dessiccation à 115°, ils contiennent, d'après Hüfner :

$$C = 53,09 ; H = 7,13 ; Az = 16,19 ; O = 21,58 ; S = 0,66 ; Fe = 0,45,$$

nombres peu différents de ceux de l'hémoglobine. L'azote est seulement un peu faible peut-être à cause de la méthode de dosage employée.

La méthémoglobine cristallise en prismes allongés brunâtres, ou en tables à six pans, solubles dans 17 parties d'eau à 0°. Ses solutions sont brunes, légèrement acides au papier de tournesol. La méthémoglobine est insoluble dans l'alcool et dans l'éther. Les réducteurs la transforment immédiatement en hémoglobine.

Les alcalis et les acides la dédoublent, comme l'oxyhémoglobine, en hématine et matière albuminoïde, sans doute avec absorption d'oxygène.

L'hydrogène sulfuré mis en présence de l'oxyhémoglobine donne de la sulfhydrométhémoglobine. C'est une substance d'un brun verdâtre qui possède une bande d'absorption dans le rouge.

En solution aqueuse, la méthémoglobine examinée au microscope

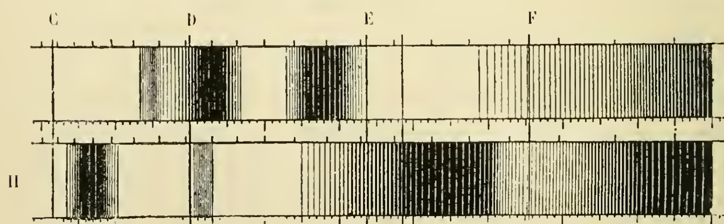


Fig. 57. — Spectre de la méthémoglobine.
I, spectre en solution alcaline. — II, spectre en solution acide.

présente une bande nette dans le rouge entre C et D, un peu plus près de C. A partir de D tout le spectre est sombre, mais si l'on étend la solution on voit apparaître (fig. 57) la bande entre C et D ci-dessus indiquée, et une large bande estompée dont la partie la plus sombre est entre E et F. Un peu après F, toute la lumière du spectre est de nouveau

absorbée. Si les solutions sont rendues alcalines par une goutte de potasse, la bande dans le rouge disparaît, et l'on en observe trois autres, dont deux principales : l'une un peu à droite de D, l'autre un peu à gauche de E, enfin une très pâle avant D.

En agissant sur le carboxyhémoglobine, quelques gouttes de permanganate de potassium la transforment en *carboxyméthémoglobine*.



HÉMATINE [1] : $C^{34}H^{34}Az^{4}FeO^{5}$ ou $C^{32}H^{32}Az^{4}FeO^{4}$

On a dit que si l'on traite l'oxyhémoglobine par l'eau chaude, par les acides ou par les alcalis à chaud et même à froid, elle se détruit en donnant une substance protéique, un pigment ferrugineux, l'hématine, et des acides gras. Il semble qu'il y ait simultanément oxydation. Dans un milieu entièrement privé d'oxygène, l'hémoglobine se décomposerait, suivant Stockes, sous l'influence des mêmes agents, en donnant de l'*hémochromogène* ou *hématine réduite*, les autres termes de la réaction restant les mêmes.

Pour préparer l'hématine, Hoppe-Seyler dissout des cristaux d'hémine ordinaire dans la potasse diluée ; il neutralise cette solution avec de l'acide chlorhydrique étendu, et obtient ainsi un précipité brun floconneux d'hématine.

Mac-Munn [2] épuise le caillot sanguin avec de l'esprit-de-vin contenant 5 pour 100 d'acide sulfurique. La solution est filtrée, diluée d'un égal volume d'eau, puis agitée avec du chloroforme qui dissout l'hématine.

Le meilleur procédé est celui de Cazeneuve : Il reçoit le sang dans le quart de son volume d'une solution saturée de sel marin refroidie à 0°, et abandonne le mélange à une température inférieure à 5° pour permettre aux globules de se déposer. Ces globules, bien débarrassés de tout leur plasma par lavage à l'eau salée à 10 pour 100, sont agités avec de l'éther contenant 30 pour 100 d'alcool. Le magma produit est jeté sur un filtre et lavé avec de l'alcool éthéré. On triture la masse avec de l'éther alcoolique renfermant 20 grammes d'acide oxalique par litre ; on filtre et reprend de nouveau le résidu par la même liqueur acidulée; enfin on lave à l'éther. Il suffit d'ajouter, goutte à goutte, et sans

[1] Hoppe-Seyler donnait à l'hématine la formule $C^{34}H^{36}Az^{4}FeO^{5}$. Nencki et Sieber adoptent la formule $C^{32}H^{32}Az^{4}FeO^{4}$. Ces derniers considèrent l'hématine comme l'hydrate d'une substance non encore isolée à laquelle ils donnent le nom d'*hémine*, et qui répondrait à la formule $C^{32}H^{30}Az^{4}FeO^{3}$.

Consulter à ce sujet les travaux de Hoppe-Seyler (*Med. chem. Untersuch.*, p. 525; — *Berichte d. d. chem. Gesellsch.*, XVIII, p. 601 et *Zeit. f. Physiol.*, Ch. X, p. 331). — De Nencki et Sieber (*Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, XVIII, p. 401 et XX, p. 325). — Küster (*Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, XXVII, p. 752).

[2] *Journ. of. Physiol.*, VI, p. 22.

excès, à la liqueur éthérée une solution de gaz ammoniac dans l'éther pour en précipiter le pigment. On le laisse déposer, on le lave à l'éther, à l'alcool, à l'eau légèrement acétique, à l'eau bouillante et finalement à l'alcool [1].

Nencki et Sieber préparent l'hématine de la façon suivante : les globules sanguins séparés du sérum par lavages avec l'eau salée sont traités par l'alcool à 90 pour 100 : le magma est desséché par exposition à l'air à la température ordinaire, puis broyé en présence de 3 fois son poids d'alcool amylique pur, et le tout est porté à l'ébullition. Le liquide bouillant est additionné de 25 centimètres cubes d'acide chlorhydrique pur (de poids spécifique 1,12) et l'ébullition est maintenue 10 minutes. Par refroidissement, il se dépose des plaquettes rhombiques ou des prismes. Ces cristaux, qui ne perdent leur alcool amylique qu'au-dessus de 120°, sont, d'après Nencki et Sieber, du chlorhydrate d'hémine ; on les dissout dans la soude diluée, et cette solution est précipitée par l'acide chlorhydrique. L'hématine de ces auteurs se dépose [2].

L'hématine a donné à l'analyse les nombres suivants :

	Hoppe-Seyler. —	*Cazeneuve.* —	Nombres calculés pour la formule de *Nencki et Sieber.*
Carbone.	64,30	64,18	64,86
Hydrogène.	5,50	5,67	5,40
Azote	9,20	9,03	9,46
Fer.	8,83	8,74	9,46
Oxygène.	12,17	12,38	10,82

Il est probable que la différence considérable en fer et carbone de l'hématine de Nencki et Sieber tient à une différence de nature des substances due au mode de préparation. La formule $C^{34}H^{34}Az^{4}FeO^{5}$ demande $C = 64,35$; $H = 5,36$; $Az = 8,84$; $Fe = 8,83$, qui répond bien aux nombres ci-dessus.

A l'état sec l'hématine forme une poudre à reflets métalliques d'un bleu noirâtre laissant une trace brune sur la porcelaine. Elle résiste à 180° sans s'altérer et se carbonise alors sans se boursoufler en donnant de l'acide cyanhydrique et du pyrrol. Elle est entièrement insoluble dans l'eau, l'éther, l'alcool, le chloroforme. Elle se dissout au contraire dans l'alcool acidifié et alcalinisé. Elle est également soluble avec un dichroïsme verdâtre dans les alcalis étendus. Ses solutions acides sont brunes et précipitent l'eau de chaux et de baryte. L'hématine forme

[1] On peut aussi coaguler le sang par la chaleur après l'avoir additionné de son poids de sulfate de sodium cristallisé, jeter le magma sur une toile, l'exprimer et le triturer alors avec de l'alcool légèrement oxalique qui se charge de l'hématine. On précipite ensuite l'hématine par le gaz ammoniac et on la purifie comme ci-dessus.

[2] *Arch. f. exp. Path. und. Pharm.*, XVIII, p. 401.

avec les acides ou les alcalis de véritables combinaisons souvent cristallisables.

Les solutions d'hématine se comportent au spectroscope presque comme la méthémoglobine en solution acide. En liqueurs acides, leur spectre (fig. 56-6, p. 365) est traversé par deux bandes, l'une assez étroite entre C et D, l'autre large et estompée sur ses deux bords, commençant à E et dépassant F. Les solutions alcalines, rouges par transmission en couches épaisses, vert olive en couches minces, sont précipitées par les sels calcaires et barytiques. Elles sont spectralement caractérisées par une forte bande d'absorption (fig. 56-5, p. 365) commençant entre C et D et dépassant un peu D; leur spectre, clair de D en F, s'obscurcit ensuite au delà.

Le chlore décolore les solutions d'hématine en produisent du chlorure ferrique. Les réducteurs alcalins donnent avec l'hématine de l'*hématine réduite* ou *hémochromogène*. Mais, si le milieu est fortement acide, le fer est enlevé et il se fait de l'*hématoporphyrine*, dont nous reparlerons.

HÉMINE $C^{34}H^{34}Az^4FeO^5$, HCl ou CHLORHYDRATE D'HÉMATINE

L'hémine (¹) est considérée comme un chlorhydrate d'hématine. Pour la préparer, Hoppe-Seyler part des globules débarrassés de sérum par lavages à l'eau salée. Il les agite avec de l'eau et de l'éther, sépare par filtration la solution d'oxyhémoglobine, la concentre et la chauffe au bain-marie pendant 2 heures après addition de 10 à 20 volumes d'acide acétique glacial; puis il ajoute de l'eau et abandonne le tout quelques jours. Les cristaux qui se séparent sont lavés à l'eau, à l'alcool et à l'éther.



Fig. 58. — Cristaux d'*hémine* ou chlorhydrate d'hématine.

On peut aussi préparer aisément l'hémine en dissolvant l'hématine à une douce chaleur dans de l'alcool contenant un peu d'acide chlorhydrique, filtrant pour séparer l'hématine non dissoute et laissant refroidir. Ce sel se dépose en petits cristaux noirs groupés souvent en faisceaux et appartenant au système clinorhombique (fig. 58).

L'hémine paraît être toujours la même quel que soit le sang originel.

Pour l'observation microscopique de l'hémine, on dessèche le sang,

(¹) Nencki et Sieber désignent sous ce même nom d'*hémine* une substance répondant à la formule $C^{32}H^{30}Az^4FeO^3$, radical hypothétique de leur hématine, laquelle diffère de leur *hémine* par H^2O en plus (*Bull. Soc. chim.*, t. XLV, p. 90, 361 et 740).

on ajoute un peu de chlorure de sodium, et on place le mélange sur une lame porte-objet. On l'humecte avec une goutte d'acide acétique cristalisable, et on recouvre avec une lamelle. On chauffe légèrement au-dessus d'une flamme en évitant avec soin d'atteindre la température d'ébullition de l'acide acétique. Après refroidissement, on peut observer au microscope de petits cristaux d'hémine à formes très nettes caractéristiques du sang.

Les cristaux d'hémine sont insolubles dans l'eau, dans les acides étendus, l'alcool, l'éther, le chloroforme. L'acide acétique glacial les dissout un peu à chaud. Ils se dissolvent dans l'alcool acidulé et dans les solutions diluées d'alcalis caustiques et de carbonates alcalins.

Traitée par l'étain et l'acide chlorhydrique, l'hémine se transforme, suivant Nencki, en hexahydrohématoporphyrine.

HÉMATINE RÉDUITE ou HÉMOCHROMOGÈNE

Lorsque, partant de l'hémoglobine cristallisée, on la détruit par les acides dans un milieu parfaitement privé d'air (par exemple au sein du gaz hydrogène pur), la liqueur prend une teinte pourpre et il se fait un précipité rouge. Le dédoublement de l'hémoglobine à l'abri de l'air ne produit plus ici d'hématine, mais bien un nouveau corps, l'*hématine réduite* ou plutôt *hémochromogène*, que l'on peut obtenir plus directement en traitant l'hématine en solution alcaline par le sulfure ammonique ou l'hydrosulfite de sodium.

Les solutions neutres d'hémochromogène sont rouge pourpre, et

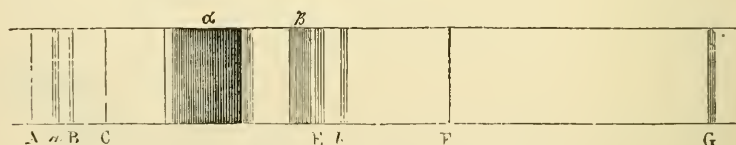


Fig. 59. — Spectre d'absorption de l'hémochromogène.

offrent un spectre (fig. 59) caractérisé par une large bande noire α placée entre D et E, plus près de D, et une bande β très affaiblie un peu à droite et à gauche de E.

Ces solutions absorbent l'oxygène : si l'on fait arriver ce gaz dans les solutions d'hémochromogène, elle se change en hématine ordinaire [1].

[1] Lorsqu'on soumet l'*oxyhématine* en solution alcaline à l'action de réducteurs, on obtient, d'après MM. Moitessier et Bertin-Sans (*Compt. rend.* t. CXVI, p. 401 et 591), la vraie *hématine réduite* caractérisée par une bande dont le milieu coïncide avec la raie D. Si l'on ajoute alors de l'ammoniaque les bandes caractéristiques de l'hémochromogène apparaissent.

D'autre part, les acides forts enlèvent son fer à l'hématine réduite et la transforment en *hématoporphyrine* dont on va parler.

L'hémochromogène n'a pas été obtenu à l'état libre et assez pur pour être analysé. L'action persistante de l'étain en solution chlorhydrique transforme l'hémochromogène en une substance dont les solutions jaune brunâtre montrent au spectroscope une bande située immédiatement avant F et qui paraît identique à l'*hydrobilirubine* et à l'*urobiline* des urines. On y reviendra à propos de cette sécrétion.

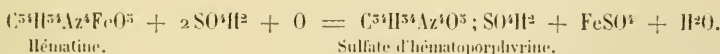
HÉMATOPORPHYRINE : $C^{34}H^{34}Az^4O^5$

Cette substance dénuée de fer se produit par l'action de l'acide sulfurique un peu concentré sur l'hématine à une douce chaleur. Il ne se dégage aucun gaz; le fer passe à l'état de sulfate, et, lorsqu'on étend d'eau la liqueur presque neutralisée par la potasse, l'hématoporphyrine se précipite sous la forme d'une substance noire violacée.

On peut la préparer aussi par la réduction, au moyen de l'étain, de l'hématine en solution acidulée de HCl.; mais l'hématoporphyrine qui se forme ainsi peut être réduite à son tour, ainsi qu'on vient de le dire.

On peut enfin, d'après Nencki et Sieber, faire agir l'acide bromhydrique gazeux sur l'hémine cristallisée dissoute dans l'acide acétique monohydraté (1).

L'hématoporphyrine (2) se produit suivant l'équation :



$$C^{34}H^{34}Az^4FeO^5 + 2SO^4H^2 + O = C^{34}H^{34}Az^4O^5;SO^4H^2 + FeSO^4 + H^2O.$$

Hématine. Sulfate d'hématoporphyrine.

Cette équation indique que l'hématoporphyrine est à la fois un produit de dédoublement et d'oxydation. Si en effet l'on opère à l'abri de l'air, on n'obtient plus d'hématoporphyrine, mais une masse noirâtre paraissant répondre à la formule $C^{68}H^{78}Az^8O^7$, corps que Hoppe-Seyler a nommé *hématoline*.

La solution sulfurique d'hématoporphyrine offre au spectroscope deux bandes (fig. 56-8, p. 365), l'une très faible à la gauche de D, l'autre forte et très sensible, même en solution étendue, entre D et E. Son spectre s'obscurcit ensuite au delà de F.

En solution alcaline, l'hématoporphyrine donne un spectre très différent (fig. 56-7), présentant quatre bandes, les deux principales à la droite de D, et entre E et F.

(1) *Bull. Soc. chim.*, I, 349.

(2) On a dit que Nencki lui donne la formule $C^{16}H^{18}Az^2O^3$. Cet auteur lui attribue la composition C = 68,8 à 67,1; H = 6,21 à 6,53; Az = 9,51 à 9,79. D'après lui, le poids moléculaire de l'hématoporphyrine, déterminé par la méthode de Raoult, répondrait bien à une formule en C^{16}.

A l'état sec, l'*hématoporphyrine* forme une poudre d'un éclat violet foncé, très peu soluble dans l'eau, un peu plus dans l'eau acidulée, très soluble dans les acides minéraux, les alcalis et leurs carbonates, fort peu dans l'éther, l'alcool, le chloroforme. Ses solutions sont brun rouge Elle s'altère assez rapidement à 100°. Son chlorhydrate cristallise en aiguilles solubles rouges avec reflets bleus. Les sels neutres la précipitent. Elle présente la réaction de Gmelin. L'équation



$$\underset{\text{Hématoporphyrine.}}{C^{34}H^{34}Az^4O^5} + 3\,H^2O = \underset{\text{Bilirubine.}}{C^{32}H^{36}Az^4O^6} + \underset{\text{Ac. acétique.}}{C^2H^4O^2}$$

relie l'hématoporphyrine à la matière colorante principale de la bile.

L'amalgame de sodium est sans action sur l'hématoporphyrine.

On a dit plus haut que l'hydrogène naissant transforme l'hématoporphyrine en *hydrobilirubine*, ou du moins en une substance très analogue mais plus oxydable qu'elle.

HÉMATOÏDINE

Cette matière colorante, cristallisée en tables losangiques à reflets vert cantharide (fig. 60), a été observée depuis longtemps dans les anciens foyers hémorrhagiques. Elle dérive certainement de l'hémoglobine du sang. Elle ne se dissout ni ne se combine avec les alcalis comme la bilirubine et l'hématine. Elle est soluble dans le sulfure de carbone, auquel elle communique une couleur rouge vif, et non jaune comme la bilirubine. Elle ne donne pas de bandes spectrales d'absorption, mais elle assombrit fortement le spectre du vert au violet. L'hématoïdine n'est pas identique avec la lutéine des corps jaunes de l'ovaire de la vache (p. 168). Elle semble se rapprocher beaucoup des pigments biliaires qu'on étudiera plus loin.

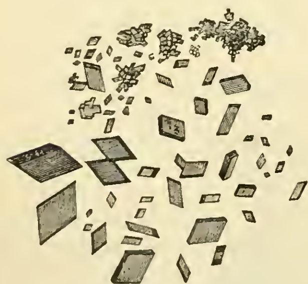


Fig. 60. — Cristaux d'hématoïdine.

TRENTIÈME LEÇON

PLASMA SANGUIN. — COAGULATION DU SANG.

PLASMA SANGUIN

Le liquide qui, dans le sang de l'animal vivant, tient en suspension les globules rouges et blancs porte le nom de *plasma sanguin*. On ne doit pas le confondre avec le *sérum*, ou plasma privé de fibrine, qui résulte de la coagulation spontanée du sang extravasé.

Préparation du plasma. — La grande rapidité avec laquelle le sang se coagule en enveloppant sérum et globules dans sa trame fibrineuse rend la préparation du plasma fort délicate.

Un premier procédé de préparation consiste à isoler chez le cheval un segment de la veine jugulaire gorgé de sang, à le suspendre verticalement dans un lieu froid pour permettre aux globules de se déposer (ce dépôt est rapide chez le cheval), et à recueillir la couche du plasma surmontant les globules (*Glénard*; *Frédéricq*).

On peut encore préparer un plasma pur en refroidissant fortement le sang au moment où il est extrait des vaisseaux. On reçoit le sang de cheval au sortir de la veine dans une éprouvette étroite exactement lavée à l'eau, puis rincée d'avance avec un peu de sang défibriné et placée dans la glace qui retarde la coagulation. La liqueur se partage peu à peu en deux parts : l'une occupe la moitié inférieure environ de l'éprouvette; elle est formée des globules rouges déposés lentement, surmontés d'une couche mince et très faiblement colorée de globules blancs; l'autre consiste dans un liquide opalescent, jaunâtre, constitué par le plasma que l'on peut siphoner.

On recourt maintenant plutôt à un procédé indiqué pour la première fois par G. Salet et Daremberg, et qui consiste à centrifuger le sang. Celui de bœuf ou même de mouton est reçu dans des éprouvettes étroites encastrées dans un appareil qui peut arriver à faire de 1500 à 2500 tours à la minute. Les globules tendent à se précipiter contre le fond des éprouvettes en vertu de l'excès de leur densité sur celles du plasma où ils nagent. Peu à peu on diminue la vitesse, et les éprouvettes qui tournaient horizontalement prennent lentement, et sans secousse, la position verticale. Lorsqu'on est revenu au repos, on trouve les globules séparés d'un plasma à peu près incolore qui surnage.

Ces méthodes de préparation fournissent un plasma pur, mais très instable. Le plasma retiré de la jugulaire du cheval coagule très rapide-

ment après qu'il en a été retiré; le plasma préparé à froid coagule aussitôt qu'il se réchauffe.

On obtient des plasmas très stables, mais un peu moins purs, par les procédés suivants.

On fait couler le sang au sortir de la veine dans des solutions aqueuses de sels neutres d'alcalis ou de terres alcalines, tels que sulfate de soude, phosphate de soude, sulfate de magnésie, chlorure d'ammonium, chlorure de sodium, nitre, borax, etc. Généralement on reçoit le sang dans son demi-volume d'une solution dans l'eau froide de sulfate de magnésie et de sel ammoniac contenant pour 100 parties une partie du premier sel et deux du second, en ayant bien soin que la liqueur ne s'échauffe jamais au delà de 8° (*A. Gautier*). Après 12 à 24 heures, on jette la liqueur sur un filtre préalablement mouillé d'eau salée qui ne laisse passer que le plasma sanguin coloré en jaune ou à peine rosé. On peut ensuite enlever au plasma, grâce à une dialyse rapide, une bonne partie des sels ajoutés.

Arthus et Pagès emploient les sels décalcifiants (oxalates, fluorures et savons d'alcalis), en particulier les oxalates et fluorures. Si l'on mélange le sang avec une solution d'un oxalate alcalin (1 gr. d'oxalate pour 1 litre de sang), ou avec une solution d'un fluorure (2 gr. de fluorure de sodium pour 1 litre de sang), on obtient des sangs non coagulables, desquels on peut par centrifugation séparer rapidement le plasma.

Les citrates d'alcalis possèdent également la propriété à la dose de 2 à 3 pour 1000 d'empêcher le sang de coaguler (*Al. Schmidt*) [1].

Propriétés. — Obtenu à l'état pur, le plasma sanguin constitue un liquide un peu visqueux, assez facilement filtrable, de couleur jaune verdâtre chez l'homme, ambrée chez le cheval, à peine opalescent à moins que l'alimentation n'ait été trop riche en corps gras. Sa densité est de 1,027 à 1,028 chez l'homme et le cheval. Il est légèrement alcalin, d'un goût salé, d'une odeur fade.

Lorsqu'il est pur et bien refroidi, il ne se coagule point, même par agitation et battage ou par l'acide carbonique. Mais vers 10°, il se prend en une gelée opalescente qui s'attache d'abord aux parois des vases, puis envahit la masse et se contracte peu à peu en devenant opaque et expulsant le sérum. Si le plasma provient d'un sang artificiellement chloruré ou sulfaté, il ne donne pas de coagulum, à moins qu'on ne l'additionne d'eau. 10 cent. cub. d'eau ajoutés à 1 cent. cub. de plasma de sang de bœuf additionné de 4 pour 100 de sel marin se coagulent si

[1] Enfin, si l'on injecte dans les veines d'un chien une solution de peptones gastriques (10 grammes pour 100 centimètres cubes de chlorure de sodium à 7 pour 1000), de telle sorte que l'animal reçoive 3 décigrammes de peptone par kilogramme de son poids, on rend le sang non spontanément coagulable, et l'on peut obtenir un plasma dit *peptoné* ou *protéosé* non coagulable.

bien qu'au bout d'un quart d'heure on peut retourner le vase sans qu'il se vide.

Les plasmas oxalatés, fluorés, citratés ne coagulent pas par dilution; pour en provoquer la coagulation, il faut ajouter une solution d'un sel de chaux employée en quantité suffisante pour neutraliser l'action du sel anticoagulant.

Le plasma sanguin contient trois substances protéiques principales : (*a*) le *fibrinogène*, substance mère de la fibrine : on l'obtient pure en mélangeant volumes égaux de plasma et d'une solution saturée de chlorure de sodium, ou en dissolvant dans le plasma 15 pour 100 de chlorure de sodium ; le fibrinogène se précipite partiellement; — (*b*) la *sérumglobuline* : on la prépare ordinairement en traitant le sérum par le sulfate de magnésie dissous à saturation; — (*c*) la *sérumalbumine* ou *sérine*. Les propriétés de ces substances ont été étudiées p. 87, 91 et 92.

La sérine paraît, chez les animaux à sang chaud, en particulier chez le bœuf, se composer elle-même de trois substances très rapprochées : l'α-sérumalbumine, coagulable à 75°; la β- qui coagule à 77°, et la γ-sérumalbumine coagulable à 84°. Ces deux dernières semblent manquer chez les animaux à sang froid, en même temps que domine chez eux la sérumglobuline.

Il existe dans le plasma des matières grasses, de la lécithine, des substances extractives et des sels. Nous y reviendrons quand nous aurons étudié le phénomène de la coagulation du sang.

Voici deux analyses de plasma de sang de cheval :

Pour 1000 *parties.*	*Hoppe-Seyler.*	*Hammarsten.*
Eau	908,4	917,6
Matières fibrinogéniques	10,1	6,5
Globuline	67,5	38,4
Sérum-albumine		24,6
Corps gras	1,2	12,9
Matières extractives	4,0	
Sels solubles	6,4	
Sels insolubles	1,7	

COAGULATION DU SANG

Le sang extrait des vaisseaux se prend en une masse gélatineuse essentiellement constituée par une trame fibrillaire englobant les éléments figurés et le liquide. La substance fibrillaire constitue la fibrine. Coagulation du sang et formation de la fibrine sont deux phénomènes corrélatifs.

On sait que si le sang se coagule hors des vaisseaux, ce n'est ni parce

qu'il est exposé au refroidissement, ni parce qu'il reste en repos, ni parce qu'il a le contact de l'air. On sait aussi depuis longtemps qu'on peut conserver quelque temps hors des vaisseaux du sang non coagulé pourvu qu'on le reçoive au moyen d'appareils parfaitement vaselinés dans des vases vaselinés et sous une couche d'huile, en un mot si l'on empêche ses éléments d'être mécaniquement ou chimiquement blessés.

La fibrine qui apparaît au moment de la coagulation ne préexiste pas dans le plasma sanguin. Sans doute ce plasma contient une substance qui par ses propriétés se rapproche de la fibrine, mais ce n'est pas de la fibrine, c'est du *fibrinogène* (p. 92). La fibrine dissoute et le fibrinogène sont des globulines; l'une et l'autre sont coagulables par la chaleur à 56°; l'une et l'autre se dédoublent à cette température en une partie coagulée et une partie qui reste dissoute. Mais la fibrine se distingue nettement du fibrinogène en ce qu'elle ne possède pas la propriété de coaguler dans ses solutions salines lorsqu'on ajoute à celles-ci un peu de sang défibriné ou un peu de sérum.

Dans le plasma, le fibrinogène est la substance mère de la fibrine. En effet : 1° le plasma coagulable contient du fibrinogène; le sérum incoagulable, c'est-à-dire la liqueur du sang privée de caillot n'en contient plus; 2° si l'on prépare d'après la méthode de F. Glénard une jugulaire de cheval gorgée de sang, et si l'on porte cette jugulaire à 56°, température de coagulation du fibrinogène, toutes les autres substances protéiques du plasma restent inaltérées et le liquide séparé du coagulum ne possède plus la propriété de fournir de la fibrine.

On admet généralement que le fibrinogène existe en solution dans le plasma sanguin circulant; toutefois il convient de rappeler que cette opinion a été combattue par divers auteurs. L'auteur de cet ouvrage dosant, en 1873, la fibrine produite dans un même sang 10 minutes, 1 heure et 24 heures après la saignée, trouva des nombres croissants. Il en conclut que le fibrinogène sort des globules. Heynsius essaya de démontrer cette origine globulaire par l'expérience suivante. Il reçoit 50 c. c. de sang de cheval dans une éprouvette contenant 500 c. c. d'une solution à 2 pour 100 de sel marin maintenue dans la glace. Les globules se déposent bientôt. Il décante le plasma, ajoute une nouvelle quantité de solution salée et décante encore une à deux fois. A ces globules privés de plasma il ajoute alors 50 c. c. de sérum de sang de bœuf et porte l'éprouvette à 40°; au bout de quelques minutes le tout se coagule et le poids du caillot formé est à peu près égal à celui que donnerait la même quantité du sang initial.

A ces expériences on a objecté que, d'une part, si la quantité de fibrine semble augmenter progressivement dans le sang après extravasation, c'est que des éléments figurés du sang peuvent se fixer sur cette fibrine

mécaniquement ; d'autre part que la coagulation des globules annoncée par Heynsius ne serait pas une vraie coagulation : les globules de sang de cheval s'agglutinent à 40° et forment des masses rappelant le caillot sanguin, mais dans lesquelles, dit-on, on ne trouverait pas de fibrine. Enfin l'existence du fibrinogène dans les liquides de transsudats qui ne contiennent pas d'éléments figurés, et qui ont pour origine le plasma sanguin, paraîtrait démontrer que ce dernier contient au moins une partie de son fibrinogène en solution dans le plasma circulant. Mais on doit remarquer sur ce point que les plasmatocystes de Ranvier et les globules lymphatiques se rencontrent dans les tissus cellulaires et les séreuses et que ce sont ces cellules lymphatiques qui laisseraient exsuder le fibrinogène qu'on trouve dans les transsudats.

En se transformant en fibrine, le fibrinogène se dédouble : si en effet la fibrine n'était qu'une modification isomérique du fibrinogène, le poids de la fibrine et le poids du fibrinogène générateur seraient identiques ; si la fibrine résultait de la combinaison du fibrinogène avec quelque autre élément du plasma, le poids de fibrine produite serait supérieur au poids de fibrinogène générateur. Or, Arthus, au moyen du sang oxalaté, et Frédéricq, avec le plasma de la jugulaire de cheval, ont établi que le poids de fibrine est *inférieur* au poids de fibrinogène générateur. La fibrine résulte donc d'un dédoublement de ce fibrinogène.

D'ailleurs Hammarsten a démontré dans le sérum la présence d'une globuline n'existant pas dans le plasma ; c'est le second terme du dédoublement du fibrinogène.

La transformation du fibrinogène en fibrine n'est pas spontanée. Il existe, en effet, de nombreux liquides de transsudats contenant du fibrinogène et n'ayant aucune tendance à se coaguler spontanément. Cette coagulation est provoquée par un ferment soluble, le ferment de la fibrine ou *fibrineferment*, la *thrombine* de *Al. Schmidt*.

Pour préparer ce ferment, on précipite le sérum sanguin par 20 volumes d'alcool à 95 pour 100 ; on laisse en contact plusieurs jours ; on renouvelle l'alcool et on abandonne pendant 5 à 6 semaines. On rend ainsi les albuminoïdes insolubles. Le résidu pulvérulent est desséché dans le vide à la température ordinaire. Traité par l'eau, il lui cède son ferment. La solution ainsi préparée possède la propriété de faire coaguler les liquides de transsudats non spontanément coagulables.

On admet que ce ferment ne préexiste pas dans le plasma sanguin, et à l'appui de cette hypothèse on peut faire valoir l'absence de ce ferment dans les transsudats. Il semble n'apparaître que dans le sang extrait des vaisseaux, et paraît sortir des globules blancs. Soit une jugulaire de cheval préparée par la méthode de Glénard-Frédéricq et suspendue verticalement : les globules rouges se déposent dans la partie

inférieure du segment vasculaire; au-dessus d'eux on observe une mince couche de globules blancs; le plasma, très pauvre en éléments figurés, occupe la partie supérieure de la veine. Si, prenant avec précaution une petite quantité soit des globules rouges, soit du plasma, soit des globules blancs, on l'ajoute à un liquide de transsudat, on constate que ce sont les globules blancs qui possèdent tout particulièrement la propriété de le faire coaguler ([1]).

D'après Pekelharing, la thrombine serait une nucléoalbumine : du moins, il a pu la préparer par les méthodes ordinaires de préparation des nucléoalbumines.

Dans ce phénomène complexe de la formation de la fibrine, outre le fibrinogène et le ferment, les sels solubles de chaux sont encore des agents nécessaires. Arthus et Pagès ont en effet démontré que si l'on ajoute au sang sortant des vaisseaux 1 pour 1000 d'un oxalate alcalin ou 2 pour 1000 de fluorures solubles (ces sels précipitent complètement les sels de chaux), on obtient des sangs *oxalaté* ou *fluoré* non coagulables. On rend à ces sangs leur coagulabilité par l'addition de 1 pour 1000 de chlorure de calcium ou d'un autre sel soluble de chaux.

Les sels de chaux prennent part à la constitution de la fibrine. Les analyses de Brücke, de A. Gautier, d'Arthus et Pagès, de Frederiksee ont montré que la fibrine contient toujours et nécessairement des matières minérales calciques ([2]). D'autre part, Arthus a démontré qu'il est possible de déterminer la formation de quantités croissantes de fibrine au moyen d'un plasma oxalaté donné, en additionnant, dans des conditions expérimentales convenables, ce plasma de quantités croissantes de sels calciques.

La fibrine est donc un composé albuminoïdo-calcique. Elle résulte essentiellement d'un dédoublement du fibrinogène, probablement avec substitution des sels de chaux à une partie des sels alcalins de la molécule ([3]).

([1]) Chez l'oiseau tout au moins, le sang ne se coagule que très lentement ou pas, s'il n'a pas été en contact avec une section de muscle. Le muscle fournit donc ici un ferment coagulant. (*Compt. rend.*, t. CXXII, p. 1281).

([2]) En 1875, A. Gautier avait fait observer que lorsqu'on dissout la fibrine dans le sel marin il s'en sépare une certaine quantité de sels de chaux (*Compt. rend.*, t. LXXXIX, p. 22), auxquels ceux de soude se substituent. Il remarqua que la fibrine se changerait ainsi en une matière albuminoïde soluble coagulable, une *globuline*.

([3]) Pekelharing (*Centralblatt. f. Physiol.*, XVIII, 103 et *Journ. of Physiol.*, XVIII, 306) admet que le fibrineferment joue le rôle de convoyeur de calcium. Le plasma contiendrait un proferment ou prothrombine pouvant se combiner aux sels calciques pour fournir du ferment ou thrombine, qui serait un composé calcique. Cette combinaison éminemment instable mise en présence du fibrinogène lui céderait son calcium, et ainsi se formerait la fibrine.

Ces diverses notions sur le mécanisme de la coagulation du sang n'ont été acquises que lentement. Nous rappellerons rapidement ici leur origine : *Denis* (*de Commercy*), traitant par le chlorure de sodium à saturation le plasma sanguin au sulfate de soude, détermina la précipitation d'une substance qu'il appella *plasmine*. Cette plasmine se dissout dans l'eau (grâce au

Causes qui hâtent ou entravent la coagulation du sang. — Toutes les causes qui influent physiquement ou chimiquement sur les globules et modifient leur vitalité, hâtent la coagulation du sang. Ainsi agissent le battage, la rugosité des récipients, les corps étrangers introduits dans les vaisseaux et l'altération de leurs parois, l'élévation de la température, l'accès de l'air, les injections dans les veines de sels biliaires, d'acide urique, de glycocolle, de matières extractives, etc. La coagulation est au contraire retardée par les agents qui diminuent les échanges ou l'exosmose, ou qui protègent les globules contre toute blessure mécanique : abaissement de la température; addition au sang des substances contenues dans le globule ou analogues à ces substances (sels des métaux alcalins, en particulier phosphate de potassium, sulfates et chlorures alcalino-terreux, acétates, azotates, glycérine, sucre, albumine; addition de certains poisons chimiques tels que l'acide cyanhydrique, la strychnine; saturation du sang par l'acide

chlorure de sodium), et la solution ainsi obtenue possède la propriété de coaguler spontanément. La plasmine, dit Denis, n'est pas de la fibrine, puisqu'elle se dissout facilement et abondamment dans l'eau faiblement salée. La liqueur dans laquelle elle coagule spontanément renferme encore une albuminoïde en solution ; donc, dit Denis, par sa coagulation spontanée la plasmine se dédouble en *fibrine concrète* et en *fibrine dissoute*. Nous savons aujourd'hui que la plasmine de Denis est un mélange de fibrinogène et de sérumglobuline; c'est cette sérumglobuline que Denis retrouve en solution après coagulation de la solution de plasmine.

Alexander Schmidt démontra plus tard que les liquides de transsudats ne coagulent pas spontanément, mais coagulent si on les additionne de sang défibriné, de sérum ou de sérumglobuline (contenant la *substance fibrinoplastique* de Schmidt). Les liquides qui ne contiennent que du fibrinogène, dit-il, ne coagulent pas spontanément ; lorsqu'on ajoute de la sérumglobuline, on provoque la coagulation ; la fibrine résulte donc de la combinaison du fibrinogène et de la sérumglobuline.

Brücke ayant démontré que la sérumglobuline pure ne possède pas par elle-même la propriété de faire coaguler les liquides de transsudats, Schmidt reconnut qu'il faut admettre encore l'intervention d'un troisième facteur. Mais, affirme Schmidt, la sérumglobuline n'en est pas moins nécessaire à la coagulation : l'addition de fibrineferment aux solutions de fibrinogène ne détermine pas la coagulation ; l'addition de fibrineferment et de sérumglobuline la détermine toujours.

Hammarsten démontra l'inutilité de la sérumglobuline. Il prépare un fibrinogène sans sérumglobuline, un fibrineferment pur, et mélangeant les deux solutions, il constate une formation de fibrine. La liqueur dans laquelle s'est produite la fibrine tient en solution une substance albuminoïde qui n'y préexistait pas puisque le fibrinogène était pur. Donc, dit Hammarsten, la production de la fibrine résulte d'un dédoublement du fibrinogène sous l'action du fibrineferment. C'est renouvelée la conception primitive de Denis.

Arthus et Pagès sont parvenus à concilier ces théories par la découverte du rôle des sels de chaux dans la coagulation. Le sang décalcifié ne coagule pas; le sang recalcifié coagule.

La coagulation du sang est essentiellement un phénomène de dédoublement, comme le dit Hammarsten, dédoublement du fibrinogène sous l'influence du fibrineferment, sans intervention de la sérumglobuline. Mais le corps dont la présence est nécessaire pour permettre la production de fibrine n'est pas, ainsi que le pensait Schmidt, de la sérumglobuline, c'est un sel de chaux ; si Schmidt a pu par addition de sérumglobuline, provoquer la coagulation, c'est que sa sérumglobuline était souillée de sels de chaux. Si Hammarsten, au contraire, a pu produire de la fibrine par l'action du fibrineferment sur le fibrinogène, c'est que les solutions qui lui ont servi contenaient des sels de chaux.

(Note empruntée aux *Éléments de Chimie physiologique*, par *Maurice Arthus*, Masson, 1895).

carbonique; addition de petites quantités d'acides ou alcalis; injection de peptones dans les veines de l'animal vivant [1] (*Gley*); addition d'extrait de sangsue [2]; réception du sang dans des vases oints de vaseline, etc. [3].

FIBRINE

Nous avons décrit (page 97) les différentes fibrines. On doit observer ici que Denis a depuis longtemps établi qu'il y a plusieurs fibrines; que l'artérielle n'est pas identique à la veineuse; que celle qui a été obtenue au repos paraît mélangée d'une partie très notable de cette *matière insoluble dans le sel marin* au 10e qui s'extravase lentement du globule rouge et à laquelle Denis avait donné le nom de globuline.

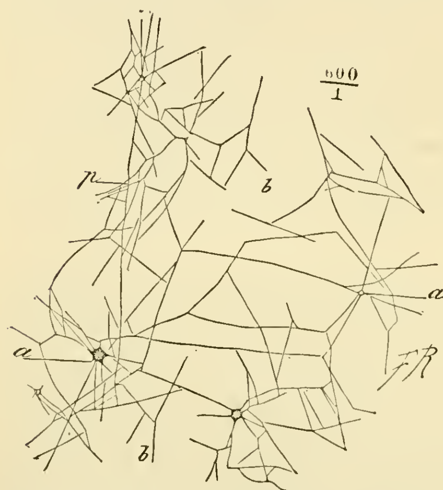


Fig. 61. — Réticulum fibrineux du sang de l'homme. *a*, granulation libre formant le centre d'un système de réticulum; — *b*, fibre réticulaire.

A l'état de santé, la quantité de fibrine calculée sèche contenue dans le sang veineux humain varie de 1,9 à 2,8 pour 1000. Le sang normal en donne généralement 2,2 à 2,8 au litre. Le sang artériel en contient un peu plus que le veineux, au moins dans les gros vaisseaux.

La fibrine ordinaire est toujours mélangée de stroma, de globules rouges et blancs, de nucléoalbumines, et des divers matériaux insolubles accidentels du sang ou des vases où elle s'est formée.

(1) Les globules blancs et le foie finissent par reproduire du ferment coagulant. (*Compt. rend.*, t. CXXIII, p. 380).

(2) Pekelharing admet que cet extrait s'oppose à la sortie du fibrineferment des leucocytes. L'extrait aqueux de sels de sangsue, même à très faibles doses, même bouilli, rend le sang incoagulable et son sérum très bactéricide. Voir Delezenne. (*Compt. rend.*, t. CXII, p. 1072; *Compt. rend.*, t. CXXIII, p. 373.)

(3) En recevant le sang dans des vases oints de vaseline à travers une couche d'huile et par une canule vaselinée et directe, le sang ne se coagule pas (*Freund*).

TRENTE ET UNIÈME LEÇON

LE SÉRUM. — LES GAZ DU SANG ET DU SÉRUM. — HÉMOALCALIMÉTRIE.

SÉRUM SANGUIN

La partie liquide du sang, le plasma, se divise par coagulation, en une matière solide, la fibrine, qu'on vient d'étudier, et en un liquide, le *sérum*. Dans le sang extravasé et au repos, le caillot qui se forme chasse peu à peu le sérum de ses mailles en se contractant lentement. 1000 grammes de sang répandent de 440 à 525 grammes de sérum.

Il consiste en une solution aqueuse de substances, les unes préexistant dans le plasma normal, les autres issues des globules rouges et blancs après extravasation. On conçoit donc que, suivant les conditions où il s'est produit, le sérum puisse légèrement varier, et qu'il change un peu de composition du commencement à la fin de la coagulation.

C'est un liquide un peu visqueux, de couleur jaune faiblement verdâtre (homme et chien), ambrée (cheval), rougeâtre (bœuf, oiseau), ou presque incolore (lapin).

Sa densité moyenne est de 1,028 chez l'homme; elle varie normalement dans notre espèce de 1,026 à 1,029.

Le sérum est le plus souvent transparent; des globules graisseux ou des leucocytes peuvent le rendre légèrement trouble ou lactescent.

Il est alcalin, mais un peu moins que le plasma, ce qui s'expliquerait par la mise en liberté, au moment de la coagulation, d'une petite quantité de phosphates acides primitivement unis à la matière fibrinogène.

On trouve dans le sérum 88 à 93 pour 100 d'eau : 90,9 en moyenne chez l'homme et 91,7 chez la femme; 90 à 92 chez le bœuf, 91 à 93 chez le chien et le porc, 91 à 92 chez le mouton, 93 à 95 chez le pigeon ([1]).

Les substances dissoutes dans le sérum sont : 1° une série de corps albuminoïdes; 2° des ferments; 3° des matières azotées non albuminoïdes (urée, créatine, acide hippurique, acide urique, lécithines, etc.); 4° des matières non azotées (glucose, acide lactique, acides gras, cholestérine, etc.); 5° des sels inorganiques; 6° des gaz.

([1]) Winter (*Arch. de physiologie*, 1896 et *Bull. Soc. chim. de Paris*, 1895) a établi ce fait très important que les sérums du cheval, du bœuf, du chien, du mouton, du porc, du lapin ont très sensiblement le même point de congélation, c'est-à-dire, d'après la loi de Raoult, qu'ils ont même concentration moléculaire; ou que, pour un même volume, ils contiennent un même nombre de molécules dissoutes.

Le tableau suivant fait connaître la proportion de ces substances d'après Hammarsten :

Composition de 1000 grammes de sérum sanguin.

	Homme.	Bœuf.	Cheval.	Lapin.	Grenouille.
Total des matériaux solides :	92,1	89,6	86,0	74,2	»
Somme des mat[res] albuminoïdes.	76,2	75,0	72,6	62,2	25,40
Globuline du sérum (précipitable par SO^4Mg)	31,0	41,7	45,6	17,9	21,80
Sérine et autres corps protéiques.	45,2	33,3	26,8	44,4	3,60
Lécithine, graisses, urée, matières extractives, etc.. . .	7,1	6,6	5,4	13,0	
Sels minéraux	8,8	8,1	8,0		
Eau.	907,9	910,4	914,0	924,8	»

Albuminoïdes du sérum. — Les matières albuminoïdes du sérum sont les *sérines*, la *sérumglobuline* et les *ferments.*

En décrivant le plasma, nous avons dit (p. 377) comment, après avoir précipité le fibrinogène, on peut séparer la globuline du sérum et les sérumalbumines. Cette méthode s'applique aussi au sérum. On peut encore procéder comme nous l'avons indiqué dans cet Ouvrage à propos de la préparation de la *sérumglobuline* et de la *sérine.*

La *sérumglobuline* est identique avec la substance d'abord nommée matière fibrinoplastique par A. Schmidt et paraglobuline par Kühne. Le tableau ci-dessus indique sa proportion dans les divers sangs [1].

Sérine. — Après avoir précipité la globuline du sérum par addition de sulfate de magnésie, il reste une liqueur que l'on peut soumettre à la dialyse pour enlever le sulfate ajouté ainsi que les sels et matières cristallisables du sérum. Il reste, en solution, dans le dialyseur la principale matière albuminoïde du sérum, la *sérine.*

On a dit (p. 87) quelles sont ses propriétés et par quels caractères elle diffère de l'albumine d'œuf d'oiseau.

Peptones; collagènes; ferments. — Les peptones manquent

[1] Heynsius, qui la séparait par une autre méthode (CO^2 et sel marin), a trouvé dans ces divers sérums une quantité beaucoup trop faible de sérumglobuline. 1000 gr. de sérum n'en contiendraient, d'après lui, que 3gr,8 chez l'homme, 1gr,9 chez le bœuf, 4gr,4 chez le lapin, 16gr,5 chez le mouton, 8gr,0 chez le porc et 25gr,3 chez le poulet.

La paraglobuline de Heynsius, identique à celle de A. Schmidt, répond à la *fibrine soluble* de Denis. L'albuminoïde que Hammarsten précipite du sérum ou du plasma par le sulfate de magnésie contient cette paraglobuline et une globuline spéciale précipitable par le sulfate de magnésie, et non par le sel marin, substance à laquelle il conviendrait de laisser le nom de *globuline du sérum* ou *globulsérine.*

entièrement dans le sang normal, et même en pleine digestion dans celui des veines mésentériques. Elles n'apparaissent dans le sang que s'il y a dans l'économie un foyer de pus ou des néoplasies.

Les collagènes ont été signalées seulement dans les cas de leucémie.

Les ferments s'obtiennent comme on l'a dit à propos de celui de la fibrine (p. 379). Ce dernier jouit des propriétés qui caractérisent les protéoses; il ne devient pas insoluble même par un long contact avec l'alcool absolu. On a signalé aussi dans le sérum un ferment qui saccharifie l'amidon. Il serait identique au ferment hépatique qui transforme le glycogène en sucre. Enfin on trouve dans le sang et le sérum un ferment qui saponifie les corps gras, et dédouble tous les éthers en général, avec une très grande activité. La présence de cet agent, qui vient d'être découvert par M. Hanriot, permet de s'expliquer la désassimilation des graisses dans l'économie. On y reviendra (*IVe Partie*).

Lécithines, corps gras, cholestérine. — Ces substances, que l'éther extrait du sérum desséché à 100°, y existent toujours en petite proportion. (Voir le tableau p. 384.)

La lécithine est relativement plus abondante chez les animaux jeunes et engraissés; on en trouve plus chez l'oiseau que chez le mammifère [1]

Il existe dans le sang une petite quantité de graisses neutres et de savons alcalins à acides gras. Le poids des matières solubles dans l'éther ne dépasse généralement pas $0^{gr},200$ pour 100 gr. de sérum ($0^{gr},4$ à $0^{gr},6$ pendant la digestion). Le sang artériel en contient moins que le veineux. Le sérum devient lactescent si l'alimentation est trop riche en graisses.

La nature de ces graisses est mal connue : on y a signalé de la stéarine, de la palmitine; des oléates et margarates sodiques; des butyrates, acétates, caproates; des corps gras azotés autres que la lécithine, etc.

La cholestérine suit généralement les variations des graisses. Elle abonde dans le sang des oies engraissées : 100 centimètres cubes de sérum peuvent fournir de $0^{gr},019$ à $0^{gr},314$ de cholestérine.

Glycose, glycogène, urée, pigments, etc. — L'ensemble de ces matières s'élève de 0,25 à 0,50 pour 100 de sérum.

Le sang contient un sucre dextrogyre, réducteur et fermentescible; il est aujourd'hui établi que c'est du glucose. La quantité qui en existe dans le sang des animaux en santé est sensiblement constante : elle varie entre 1 et 2 gr. par litre. Elle ne change pas sensiblement par le jeûne ou l'alimentation. Elle augmente sous l'influence de certaines lésions du système nerveux central, et à la suite de l'ablation du pancréas. Dans le diabète, elle peut atteindre 5 grammes et plus par litre de sang.

1. La *séroline* de F. Boudet (*Ann. chim. phys.* 2e sér., LII, 337) paraît être un mélange de cholestérine et de lécithine.

Lorsque le sang des vaisseaux est, après défibrination, abandonné à l'abri des microorganismes à la température de 15 à 40°, le sucre qu'il contient diminue peu à peu. Il y a *glycolyse*. Cette glycolyse n'a pas lieu à 0°, elle augmente avec la température jusque vers 40° et 50°; elle ne se produit pas dans le sang chauffé à 60°. M. Lépine, qui a bien étudié ces faits, pense que cette glycolyse résulte de l'action d'un *ferment glycolytique* existant normalement dans le sang où il serait déversé par le pancréas. Reprenant l'étude de cette question, Arthus a montré qu'on ne peut admettre l'existence de ce ferment dans le sang circulant. L'agent glycolytique ne préexiste pas dans le sang, car il n'existe pas dans les transsudats issus du plasma; car surtout la glycolyse n'est qu'un phénomène tardif ne se produisant pas dès les premiers moments qui suivent la sortie du sang. L'agent glycolytique prend naissance dans le sang extravasé: il s'y développe grâce à la présence des globules blancs.

Le glycogène, signalé dans le sang normal par Salomon, Ruppert et Czerny, y existe souvent à l'état de traces; d'autres fois il s'élève à $0^{gr},010$ à $0^{gr},020$ par litre. Il augmente chez les diabétiques.

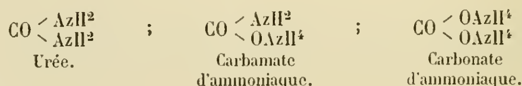
L'urée se rencontre dans le sang, comme l'ont établi autrefois (1821) les célèbres expériences de Prévost et Dumas. A l'état normal 1 litre de sang en contient de $0^{gr},32$ à $1^{gr},8$ chez l'homme :

	Urée pour 100 de sang normal
Homme	0,032 à 0,177
Chien	0,030 à 0,275
Porc	0,015
Veau	0,030

La proportion d'urée varie avec les divers sangs : elle diminue pendant l'inanition et s'élève durant la fièvre. Dans la maladie de Bright, on peut trouver jusqu'à $1^{gr},4$ d'urée dans 100 parties de sérum [1].

L'acide urique a été signalé dans le sang normal du bœuf et de l'homme, surtout chez les goutteux et les rhumatisants. On le rencontre dans celui des poules nourries de viande. L'acide hippurique a été signalé dans le sang de loup; peut-être existe-t-il dans le sang humain.

[1] Suivant Drechsel, les carbamates existeraient dans le sang du chien; on sait que le carbamate d'ammonium représente le stade intermédiaire entre l'urée et le carbonate ammonique :



$$CO{<}^{AzH^2}_{AzH^2} \quad ; \quad CO{<}^{AzH^2}_{OAzH^4} \quad ; \quad CO{<}^{OAzH^4}_{OAzH^4}$$

Urée. — Carbamate d'ammoniaque. — Carbonate d'ammoniaque.

D'après Nencki, les carbamates, sels *vénéneux*, existeraient surtout dans le sang qui n'a pas traversé le foie, en particulier lorsqu'on pratique chez les animaux l'opération de Eck, qui fait aboucher directement la veine porte dans la veine cave inférieure. Ces sels provoqueraien des désordre analogues à ceux de l'urémie.

La créatine a été extraite du sang par Voit. Il a trouvé, chez le bœuf pour 100 de sang, $0^{gr},055$ à $0^{gr},108$ de cette substance; chez le chien de $0^{gr},03$ à $0^{gr},07$. L'*hypoxanthine* ne paraît pas exister dans le sérum frais, mais seulement dans le sang altéré (*Salomon*).

Pigments, leucomaïnes du sang normal. — Des pigment-biliaires ayant subi un certain degré d'altération, en particulier l'urobiline, existent en très minime quantité dans le sérum. Mais il contient aussi des pigments propres, pigments jaunes chez l'homme, le bœuf, le mouton; orangés chez les oiseaux. Ils font partie de la classe des *lipochromes* (p. 168). Le lipochrome du sang ou sérum-lutéine donne deux bandes d'absorption : l'une répond à la ligne F, de Frauenhofer, l'autre est placée entre F et G, mais plus près de G. Ce corps est soluble dans l'alcool et l'éther, insoluble dans la térébenthine (*Halliburton*).

Il faut signaler aussi dans le sang, en même temps que la créatine et une petite proportion de sels ammoniacaux et de triméthylamine, des bases auxquelles R. Wurtz, qui les a découvertes, a donné le nom de *plasmaïnes*. La plus abondante répond à la composition $C^5H^{15}Az^5$. Elle est accompagnée d'une autre leucomaïne en plus faible quantité, nous les avons décrites p. 227.

D'après Daremberg, le sérum a la propriété de détruire les globules du sang des animaux des espèces différentes du sien. Le phénomène est rapide. On le suit sous le microscope, il dure quelques minutes. Ce pouvoir globulicide de sérum disparaît lorsqu'on le chauffe 30 minutes entre 50 et 60°, ou par addition d'une trace d'essence de moutarde [1].

Le sérum de sang normal paraît arrêter l'évolution des microbes. Dans les cas morbides il peut devenir franchement toxique. Chez les animaux fraîchement vaccinés, il contient ce qu'on appelle des *antitoxines*, c'est-à-dire des substances de constitution inconnue qui neutralisent l'action des toxines microbiennes [2].

Matières minérales du sérum. — 100 parties de sérum de sang humain laissent de 0,70 à 0,89 pour 100 de cendres. Celui de femme en contiendrait seulement de 0,65 à 0,83. Le sérum artériel est un peu plus riche en sels que le veineux, celui des animaux adultes plus riche que celui des jeunes. Les sérums de lapin et de chien sont les plus pauvres en matières minérales; ceux de chèvre, mouton et chat, les plus riches. Le tableau suivant donne quelques analyses de ces sels :

(1) *Compt. rend. Acad. Sciences*, 21 octobre 1891.

(2) Voir *Toxines microbiennes et animales*, Paris, 1896, p. 397. Le sang qui a reçu de l'extrait de tête de sangsue même en très faible proportion devient presque imputrescible et fortement bactéricide. Injecté aux animaux, son sérum leur communique une certaine immunité contre quelques maladies virulentes (Bosc et Delezène, *Compt. rend.*, t. CXXIII, p. 575.

Composition des matières minérales de 1000 parties de sérum.

	C. Schmidt		G. Bunge		
	Homme		Porc	Cheval	Bœuf
Chlore	3,610	3,717	3,610	3,750	3,720
P^2O^5	0,370	»	»	»	»
SO^3	0,130	»	»	»	»
K^2O	0,390	0,254	0,270	0,270	0,250
Na^2O	4,460	4,350	4,270	4,430	4,350
CaO	0,163	0,126	0,140	»	0,130
MgO	0,101	0,045	0,380	»	0,045
Fe^2O^3.	trace	trace	0,011	trace	0,011
CO^2 (en partie perdu par l'incinération)	9,230		8,680	»	»

Le plus abondant de ces sels est, on le voit, le chlorure de sodium. Sa quantité s'élève à 5 ou 6 grammes pour 1 000 de sérum. Viennent ensuite le bicarbonate de soude (de 2 à 4 grammes pour 1000 de sérum); le phosphate disodique ($0^{gr},15$ à $0^{gr},2$), les phosphates tricalcique et trimagnésique ($0^{gr},5$ à $0^{gr},6$); le chlorure de potassium (0^{gr}, 3 à $0^{gr},5$); enfin le sulfate sodique ($0^{gr},2$ à $0^{gr},3$ pour 1 000).

On trouve encore dans le sérum, ou dans le sang, de l'acide silicique (*Millon*), des traces de fluorures (*Wilson*), du cuivre (*Millon*; *A. Béchamp*). Ce métal peut y exister en proportion très variable, quelquefois élevée.

Remarquons la richesse du sérum en chlore et sels de soude, alors que les globules sanguins sont si riches en sels de potasse, ainsi que sa pauvreté relative en sulfates; encore faut-il observer qu'une grande partie des acides sulfurique et phosphorique trouvés dans les cendres du sérum provient du soufre et du phosphore existant primitivement dans le sang à l'état de combinaisons organiques et qui s'oxydent par incinération. Ainsi produits ces acides forment, avec les carbonates alcalins du sérum, du sulfate et du phosphate en en chassant l'acide carbonique. Si l'incinération du sérum s'est faite sans enlever les carbonates par l'eau bouillante après simple carbonisation, on ne trouve plus de carbonates dans les cendres du sérum des carnivores, mais seulement dans celles des herbivores.

Il existe des sels ammoniacaux dans le sérum et le plasma : une petite quantité d'ammoniaque passe durant la vie du sang dans l'air expiré et dans les urines. Nencki, Pavlow et Zaleski (*Arch. des Sc. biol.* IV, p. 197), ont trouvé dans le sang des quantités d'ammoniaque variant de $1^{mgr},4$ à $11^{mgr},2$ pour 100 grammes de sang suivant la veine qui le fournit.

GAZ DU SANG ET DU SÉRUM

Nous dirons plus loin comment on extrait du sang ou du sérum les gaz combinés ou dissous. Occupons-nous seulement ici de leur nature et de leurs proportions.

H. Davy fut le premier qui parvint à extraire, par la chaleur, un peu d'acide carbonique du sang veineux et des traces d'oxygène du sang artériel. Magnus démontra définitivement, en 1837, que les sangs artériel et veineux donnent, lorsqu'on les fait passer directement des vaisseaux dans le vide barométrique, une petite quantité de gaz acide carbonique, d'oxygène et d'azote.

Les expériences de L. Meyer et celles de Fernet établirent que l'oxygène possède pour les globules rouges, l'acide carbonique pour le plasma, une affinité toute particulière. Fernet [1] montra qu'à 16 degrés un volume de sérum n'absorbe que $0^{vol},00117$ d'oxygène, tandis qu'un volume de sang, dans les mêmes conditions, en absorbe $0^{vol},0958$, soit 82 fois plus. Ce résultat montrait le rôle prépondérant des globules rouges dans l'absorption de l'oxygène, observation importante que les recherches postérieures de Hoppe-Seyler sur la production de l'oxyhémoglobine sont venues expliquer.

Il résulte des longues études faites à ce sujet que l'oxygène extrait du sang par le vide est en très petite partie dissous, et que, pour la plus grande proportion, il provient de la dissociation de l'oxyhémoglobine.

Voici quelques analyses de gaz des sangs artériels et veineux extraits par la pompe barométrique. Elles sont de divers auteurs (*Sczelkow*, *Sestchenow*, *Schöffer*), et sont calculées ici à 0° et 760 millimètres de pression. Ces nombres sont rapportés à 100 centimètres cubes de sang.

Nature des gaz	Sang artériel de chien			Sang veineux de chien		
	Maximum	Minimum	Moyenne	Maximum	Minimum	Moyenne
O.	$14^{cc}5$	$9^{cc}4$	$11^{cc}2$	$9^{cc}0$	$1^{cc}1$	$4^{cc}0$
CO^2. . . .	24,0	15,0	19,7	30,8	20,1	25,5
Az	3,8	0,7	1,2	2,2	0,7	1,1

D'après les recherches de Gréhant [2] le sang contiendrait en plus une petite quantité d'hydrogène; suivant le Dr Saint-Martin, on y trouverait aussi des traces d'hydrogène carboné. Ces observations ont une grande importance théorique sur laquelle nous reviendrons.

(1) Fernet, *Ann. des sciences naturelles* (4), t. VIII, p. 125.
(2) *Soc. biologie*, et *Arch. de physiol.*, 1895. — *Compt. rend.*, t. CXIX, p. 83.

Pour le moment il reste établi que le gaz inerte extrait du sang que l'on a cru longtemps être de l'azote pur contient un peu d'hydrogène et d'hydrogène carboné.

D'après le tableau ci-dessus on voit que le sang artériel est plus riche que le veineux en oxygène et plus pauvre que lui en acide carbonique; et que l'oxygène disparu lorsque d'artériel le sang devient veineux, ne se retrouve pas entièrement dans l'acide carbonique dont s'est enrichi ce dernier sang. Une partie de l'oxygène passe en effet, dans les organes, à l'état de composés oxygénés fixes : acides gras, acides succinique, lactique, urique, hippurique, créatine, leucomaïnes diverses, substances excrétées par les urines, la peau, l'intestin, etc. Il faut remarquer encore que tous les chiffres qui se rapportent à l'oxygène sont un peu trop faibles parce qu'une partie de ce gaz est consommée par le sang lui-même durant la manipulation qu'on lui fait subir pour l'extraire [1]. Voici, pour les sang artériel et veineux, quelques nombres [2], calculés à 0° et 760 millimètres, qui montrent les écarts qu'on peut constater, suivant les cas, en comparant ces deux sortes de sang. Tous les nombres sont rapportés à 100 centimètres cubes de sang :

A. *Sang de chien.*

	Sang artériel	Sang veineux	Sang artériel	Sang veineux	Sang artériel	Sang veineux	Sang artériel	Sang veineux
O.	15,0	5,5	21,4	10,8	22,8	9,9	18,5	7,8
CO^2	43,1	46,5	37,3	45,1	32,3	41,6	38,5	47,8
Az (+ un peu de H) .	5,5	4,0	1,2	1,2	2,2	1,8	2,3	1,8

B. *Sang de mouton.*

	Sang artériel	Sang veineux	Sang artériel	Sang veineux	Sang artériel	Sang veineux
O.	5 4	2,9	8,9	2,6	6,9	4,8
CO^2.	18,	20,4	18,1	23,1	18,3	22,6
Az (+ un peu H)	1,6	0,75	2,0	0,76	2,0	»

Le sang des diverses artères contient, chez le même individu, à peu près la même quantité d'oxygène, d'acide carbonique et d'azote.

L'oxygène que le sang perd dans le vide y existait à l'état d'oxyhémoglobine. Un gramme d'*hémoglobine* pouvant absorber $1^{cc},7$ d'oxygène, 100 centimètres cubes de sang doivent donner à la pompe, d'après la teneur moyenne en hémoglobine (Voy. p. 350 et 353) :

[1] Arthus et Huber ont montré que le sang additionné de 2 pour 1000 de fluorure de sodium ne consomme plus d'oxygène (*Arch. de physiol.*, 1892).

[2] Empruntés à Hoppe-Seyler, *Physiolog. Chemie*, p. 495.

Homme	21cc2
Chien	22,5
Mouton	18,8

On remarquera que les chiffres d'oxygène fournis par le sang artériel se rapprochent de ces derniers nombres, mais sont toujours plus petits. Ils ne pourraient les atteindre que si l'oxygène, qui n'est dans l'air que sous la presssion de $\frac{1}{5}$ d'atmosphère environ, ne s'unissait pas à l'hémoglobine. 100 grammes de sang de chien renfermant 13gr,8 d'hémoglobine pourraient théoriquement absorber dans l'air 23cc,8 d'oxygène sous forme d'oxyhémoglobine. En fait, ils ne dégagent à 45° et dans le vide que 22cc, 2 d'oxygène au maximum. Il résulte de cette constatation que, même dans le sang artériel le plus oxygéné, une partie du pigment reste à l'état d'hémoglobine.

Les variations de pression ne changent que dans une très minime proportion les quantités d'oxygène qui s'unissent au sang. A la température de 15° à 16°, cette quantité ne varie presque pas, même si l'on diminue la pression jusqu'à $\frac{1}{8}$ d'atmosphère; mais à la température du corps des animaux, la dissociation de l'oxyhémoglobine devient très sensible dans ces conditions [1].

Le gaz carbonique que fournit le sang total existe en sensible proportion dans le globule [2].

Le sérum contient aussi des gaz qu'on peut extraire par le vide. Mais il convient de laisser coaguler le sang sous une couche d'huile qui empêche le contact de l'air et les modifications qu'il apporte. Voici des nombres dus à Schöffer et à Pflüger, relatifs au sérum de chien. Ils sont calculés à 0° et 760 mm. de pression et rapportés à 100 vol. :

Oxygène et azote expulsés par le vide	Gaz CO^2 expulsé par le vide	Gaz CO^2 expulsé par un acide après le vide	Gaz CO^2 total	
0cc82	7cc8	17cc9	25cc6	(*Schöffer*).
1,40	12,2	12,8	24,9	
»	25,4	2,8	28,2	(*Pflüger*).
»	20,1	5,3	25,4	

Ces chiffres, et ceux que nous avons donnés pour le sang tout entier, démontrent : 1° que le sérum ne contient qu'une très minime quantité d'oxygène et d'azote; 2° que l'acide carbonique est à la fois combiné et dissous dans le sérum comme dans le sang et le plasma. Une portion notable de cet acide (la plus grande, d'après Pflüger) s'extrait par le vide seul; c'est celle qui répond au gaz dissous, ou qui, combinée à l'état

(1) P. Bert, *Compt. rend.*, LXXX, 733.
(2) *Compt. rend.*, LXXIX, 698. et LXXXIV, 1303.

de bicarbonates et de phosphocarbonates, est apte à se dissocier aisément dans le vide vers la température de 50° lorsque les sels sodiques correspondants sont dissous ou humides. Une autre partie existant dans le plasma à l'état de carbonates neutres alcalins ne s'extrait du sang qu'après addition d'un acide libre. Cette dernière quantité est très faible, car Pflüger a montré que l'oxyhémoglobine, et l'hémoglobine elle-même, agissent sur le plasma sanguin à la façon de véritables acides pour chasser la majeure partie de l'acide carbonique combiné.

Dans le sang des veines, l'oxygène est variable : il est en plus grande quantité dans le sang veineux rouge des glandes en activité. Il peut manquer dans le sang asphyxique.

Les causes qui font croître l'oxygène dans le sang artériel sont : l'inhalation d'oxygène ou la respiration d'air sous forte pression, l'ampleur des respirations, le travail musculaire, l'abaissement de la température extérieure, l'augmentation du nombre des globules rouges. Celles qui le font diminuer sont : le repos, la chaleur, la digestion, le sommeil, l'inanition, la saignée, l'asphyxie, etc.

L'acide carbonique est partiellement dissous, mais surtout combiné dans le plasma, ainsi que nous le disions plus haut ; une grande partie de ce gaz provient aussi des globules rouges : 1 volume de sang (plasma et globules) fixe et dégage autant d'acide carbonique qu'un égal volume de sérum [1].

Le sérum contient tout l'acide carbonique du plasma dont il est issu ; or, sachant que 100 volumes de sang correspond à 63 volumes de plasma, si nous calculons, d'après les analyses du sérum d'un sang dont l'acide carbonique total est connu, la teneur du plasma en acide carbonique, nous trouverons qu'il reste un excédent de ce dernier gaz (du 10e au 7e environ) attribuable aux globules rouges et blancs.

L'acide carbonique, toujours plus abondant dans le sang veineux, augmente durant la digestion, par l'abaissement de la température de l'animal, dans l'asphyxie, etc. ; il diminue par l'élévation de température, la saignée, etc.

HÉMOALCALIMÉTRIE ET HÉMOACIDIMÉTRIE

Le sang possède toujours une réaction alcaline. La mesure exacte de cette alcalinité serait précieuse pour le médecin et le chimiste. Aussi ce problème délicat a-t-il tenté divers savants (Zuntz, Lassar, Liebreich, H. Meyer, Landois, Jakesk, etc.). Malheureusement, leurs procédés sont dans la pratique inacceptables : ils exigent une trop grande proportion de sang. Mais, comme première approximation, on peut se borner

(1) 100 volumes de sérum peuvent dissoudre, sous la pression de 760 millimètres d'acide carbonique, 146 volumes de ce gaz.

à essayer de mesurer l'alcalinité du sérum correspondant à un sang donné. Il est possible d'y arriver, comme le fait M. R. Drouin, avec 3 centimètres cubes de sang seulement ([1]). On recueille cette petite quantité dans un tube spécial, avec les précautions qu'indique l'auteur, on laisse se former le caillot qu'on enlève avec une aiguille et l'on opère comme il suit :

1° *Alcalimétrie du sérum.* — 5 millimètres cubes de sérum sont étendus de 1 centimètre cube d'eau et d'une goutte d'une solution alcoolique très faible de phénolphtaléine; on en détermine le titre alcalimétrique, à $\frac{1}{50}$ de milligramme près, à l'aide d'une solution de SO^4H^2 au millième renfermée dans une petite burette compte-gouttes spéciale.

2° *Acidimétrie du sérum.* — La réaction alcaline du sérum est due à des sels *non saturés* : bicarbonate de soude, phosphate disodique, urate acide de soude, etc.; le sérum contient, en outre, de l'acide carbonique libre. Pour mesurer l'acidité correspondant aux valences acides non saturées, 5 millimètres cubes de sérum sont traités, dans un tube bouché, par une quantité de soude plus que suffisante pour neutraliser toute l'acidité libre, puis par une quantité de $BaCl^2$ en excès pour précipiter tous les carbonates, phosphates et urates; on filtre rapidement et, sur une portion connue du filtratum, on opère un dosage alcalimétrique : la quantité de NaOH disparue mesure l'acidité réelle du sérum.

3° *Dosage de l'eau.* — On opère sur 5 millimètres cubes de sérum qu'on sèche à 110°. Le résultat de ce dosage permet de rapporter à 1 gramme de résidu sec le résultat des deux opérations précédentes.

R. Drouin a opéré par sa méthode sur un assez grand nombre de sangs pour pouvoir établir une moyenne de l'alcalinité normale du sérum dans seize espèces animales différentes. Voici ses nombres :

Alcalinité (exprimée en SO^4H^2) pour 1gr de résidu sec de sérum.

Poissons	Anguille	Traces non dosables.
	Carpe	Traces non dosables.
Reptiles	Lézard ocellé	0gr005 430
	Couleuvre à collier	0,006 340
Batraciens	Grenouille	0,007 472
Mammifères	Chien	0,008 109
	Homme	0,009 244
	Cobaye	0,009 941
	Cheval	0,010 378
	Veau	0,010 423
	Mouton	0,012 664
	Bœuf	0,013 777
Oiseaux	Canard	0,015 166
	Poule	0,015 733
Chéloniens	Tortue grecque	0,016 318

([1]) *Comptes rendus*, CXI, 828.

Pour l'homme adulte en santé le même savant est arrivé aux résultats suivants :

	SO^4H^2 pour 1 centim. cube de sérum	Résidu sec de 1 centim. cube de sérum	SO^4H^2 pour 1 gramme de résidu sec de sérum
1er sujet.	0gr000 902	»	»
2e —	0,000 958	»	»
3e —	0,000 798	0gr100 50	0gr007 740
4e —	0,000 844	0,091 20	0,009 254
5e —	0,000 798	0,094 30	0,008 462
6e —	0,000 892	0,088 70	0,010 056
Moyennes . . .	0gr000 866	0gr093 68	0gr009 244

Ce ne sont assurément encore là que des chiffres approchés que modifient d'ailleurs sensiblement les conditions du régime, l'état de la nutrition, le repos ou le travail, la maladie, etc. Quoi qu'il en soit, on peut remarquer déjà que les différentes espèces de vertébrés, ici successivement classées d'après l'alcalinité croissante de leur sérum sanguin, *se trouvent aussi groupées suivant leurs affinités zoologiques ;* et que l'ordre dans lequel ces classes se succèdent est précisément *celui dans lequel augmente chez ces animaux l'activité des combustions respiratoires*, comme si l'alcalinité du milieu (les réactions de la chimie ordinaire nous en fournissent de nombreux exemples) favorisait chez eux l'intensité des oxydations internes.

On peut dès aujourd'hui citer deux exceptions à cette règle : la tortue (reptile pourvu d'une énorme carapace osseuse) fournit un sérum plus alcalin que celui des oiseaux; le lapin (mammifère cependant herbivore) possède un sang d'une alcalinité inférieure à celui de la grenouille.

TRENTE-DEUXIÈME LEÇON

VARIATIONS DU SANG A L'ÉTAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE.

Le sang que nous avons jusqu'ici décrit est surtout le sang veineux normal moyen, tel qu'on le trouve dans le ventricule droit du cœur où. deux fois au moins par minute, vient repasser tout le sang du corps. Mais la composition du sang varie non seulement avec l'espèce animale. le sexe, l'âge du sujet, l'état de repos ou de travail, de digestion, mais aussi dans les différentes veines ou artères, et même au sortir de chaque organe. Elle change encore si l'animal est ou n'est pas bien portant, s'il a reçu telle ou telle alimentation ou médicamentation, s'il est bien

portant ou malade, etc. Nous allons dans cette Leçon étudier successivement les variations du sang chez les sujets normaux; chez les sujets malades; sous l'influence de certains agents médicamenteux ou toxiques.

A. — VARIATIONS DU SANG NORMAL

Sang des divers animaux. — On a donné p. 350 la composition du sang de diverses espèces animales, et les rapports en poids des globules humides et du plasma; p. 353, 347 et 352 la composition des globules rouges et blancs; p. 351 la composition des matières minérales des divers sangs; p. 350 et 353 la quantité, la composition et la nature de l'hémoglobine de chaque classe; p. 377 les conditions de la coagulation; p. 384 la composition des sérums; p. 389 celles des gaz du sang; enfin p. 393 les variations de son alcalinité dans les diverses classes d'animaux.

Sang des deux sexes. — Le sang du mâle est en général un peu plus dense que celui de la femelle; il contient, calculés à l'état sec, plus de corpuscules rouges (141 contre 127). 1000 grammes de sang normal contiennent en moyenne 123 grammes d'hémoglobine chez l'homme et 109 grammes chez la femme; 115 chez le taureau et 100 chez la vache; 779 d'eau chez l'homme et 791 chez la femme.

Sang aux divers âges. — Le sang du fœtus est pauvre en eau et riche en globules dans les 3 semaines qui suivent la conception; de 3 semaines à 5 mois la proportion d'eau augmente et celle des globules diminue; du 5[e] mois de la vie fœtale à 10 ans, le nombre des globules s'accroît. Le sang de l'embryon ne donne qu'un caillot lent et mou. Celui des nouveau-nés contient moins de fibrine que le sang ordinaire (1,9 au lieu de 2,2 pour 1000 de sang). Une notable augmentation de cette substance se produit à l'époque de la puberté.

A partir de la 45[e] année il y a diminution du nombre des globules rouges et de la sérine, accroissement de l'eau, des sels et de la cholestérine. Celle-ci double dans la vieillesse.

Influence de l'alimentation. — Les animaux bien nourris, bien en chair, ont un sang plus riche en hémoglobine, en substances fixes et en fer, que les animaux ordinaires. P. Regnard a constaté l'augmentation de la capacité respiratoire du sang des animaux gras :

	Matières fixes pour 100	Fer métallique pour 100 de sang	Oxygène absorbé par 100 vol. de sang
Moutons primés	20,33	57^{mgr}6	16^{cc}4
Moutons ordinaires	13,60	33 , 0	7,7

Influence de la constitution. — La quantité de sang est, pour un même poids, plus grande chez les individus petits et moyens que chez les grands, chez les maigres que chez les gras. Les individus de constitution délicate, les habitants des villes, ont en général un sang un peu moins riche en globules rouges.

Sang artériel et veineux. — Le sang artériel est partout le même dans les gros vaisseaux, le veineux diffère dans chaque organe. On peut cependant comparer ces deux sangs à l'état moyen, c'est-à-dire tels qu'on les trouve, l'artériel dans le cœur gauche, le veineux dans le cœur droit, trois heures après la digestion. Pris en masse et par réflexion, le sang artériel est rouge écarlate, le sang veineux rouge brun; par transparence, le premier est rouge et monochromatique, le second rouge foncé, et, en couche très mince, rouge verdâtre et dichroïque. Ces différences tiennent aux couleurs de l'oxyhémoglobine pour le sang artériel, de l'hémoglobine pour le sang veineux.

Le sang artériel se coagule plus facilement, il est plus alcalin que le veineux (*Lépine*).

Le sang des artères a moins de globules rouges, plus de fibrine, de sels, de matières extractives, moins de graisses, plus de glycose, moins d'urée, plus d'eau que le sang veineux :

Glycose pour 100 *de sang :*	Chien	Lapin
Artère crurale.	0,122	»
Veine crurale.	0,111	»
Carotide.	0,131	0,097
Jugulaire.	0,129	0,087

La quantité d'hémoglobine paraît être la même dans les deux sangs, ainsi que la quantité relative des globules blancs et des rouges, si ce n'est dans le ventricule gauche où il y a un peu plus de globules blancs. Les globules du sang artériel sont plus riches en matières colorantes, plus pauvres en matières grasses que les globules du sang veineux.

Le sang artériel contient plus de gaz que le veineux; il est plus riche que ce dernier en oxygène et plus pauvre en acide carbonique épuisable par le vide seul.

Sang aux diverses altitudes. — Le sang des animaux qui vivent à de grandes altitudes est plus riche en globules rouges et en hémoglobine que celui des animaux qui vivent dans les plaines. Il se fait une adaptation rapide de l'animal aux conditions barométriques ambiantes tant au point de vue du nom desbre éléments figurés que de la richesse du sang en hémoglobine (*Viault* ; *Müntz*) ([1]).

([1]) *Compt. rend. Acad. sciences*, t. CXII, p. 259 et 298; et t. CXIV, p. 1562.

	Matières fixes	Fer métallique	Oxygène absorbé
Lapins du Pic du Midi. . .	21gr,88	70mgr2	17cc28
Lapins de la plaine (1) . .	15 , 75	40 , 3	9,56

L'enrichissement du sang en hémoglobine compense donc, sur les hauteurs, l'effet de la raréfaction de l'air. La proportion d'oxygène des sangs des animaux vivant en Amérique sur les hauts plateaux, à 3000 et 4500 mètres d'altitude, est la même que celle des animaux de la plaine.

Sang des diverses veines. — Chaque veine donne un sang particulier. Suivant Lehmann, le sang des petites veines contient moins de globules, plus de fibrine (dans le rapport de 3 à 2) et plus d'eau que le sang artériel.

Le *sang de la veine porte* se coagule en général plus rapidement que celui du cœur droit, mais son caillot est plus diffluent et moins fibrineux. D'ailleurs, ce sang recevant une partie des matériaux résorbés par les lymphatiques intestinaux, sa composition change très sensiblement suivant les heures de la digestion et le mode d'alimentation. On a dit qu'il ne contient pas de peptones. On y trouve en revanche de l'oxamate d'ammonium.

Il est intéressant de comparer ce sang, au point de vue de l'étude des fonctions du foie, au sang des veines sus-hépatiques. On observe dans le sang de la veine porte des globules sphériques plus petits que les globules sanguins, sans dépression centrale, et paraissant être de nouvelle formation. Le sang de la veine porte contient 1 globule blanc pour 524 globules rouges en moyenne; le sang des *veines sus-hépatiques*, 1 blanc pour 156 rouges (*Hirt*). Les globules rouges sont plus nombreux dans ce dernier que dans le sang total. Drosdorff a trouvé le sang de la veine porte sensiblement plus riche en matériaux solides que celui des veines sus-hépatiques. 1 litre de chacun de ces sangs renferme :

	Veine porte	Veines sus-hépatiques
Matériaux solides	223gr	220gr
Id.	243	226
Id.	272	256
Cholestérine	0gr97	4gr50
Id.	1,50	3,32
Lécithine.	0,87	3,45
Id.	0,74	1,61
Graisses.	3,28	0,55
Id.	4,89	0,74

On voit que le foie arrête les graisses au passage et rejette une certaine quantité de cholestérine et de lécithines.

Les matières minérales, y compris le fer, sont sensiblement égales dans les deux sangs. Il en est de même, d'après C. Flügge, des proportions d'azote et d'hémoglobine.

Pour le sucre, il faut distinguer le cas où l'animal se nourrit de viande de ceux où il se nourrit de féculents et de substances diverses. Dans le premier cas il n'y a que peu de sucre dans le sang de la veine porte, mais on en trouve toujours en quantité très sensible dans celui des veines sus-hépatiques (*Cl. Bernard*). Si l'alimentation fournit directement ou indirectement de la glycose, on peut la retrouver dans la veine porte et même en proportion supérieure à celle où elle existe dans les veines hépatiques. La glycose d'origine alimentaire est alors, comme la graisse, arrêtée et transformée dans le foie.

Le tableau qui suit donne, d'après J. Seegen, la proportion de glycose, pour 100 de sang, suivant l'alimentation :

Mode d'alimentation	Veine porte	Veines sus-hépatiques	Artère crurale
Inanition	0,147	0,260	0,157
Amidon	0,144	0,261	0,150
	0,186	0,265	0,165
Sucre de canne	0,256	0,320	0,176
Viande	0,141	0,281	0,155
Graisse	0,114	0,217	0,127
État normal	0,019	0,230	0,150

Le sang des *veines spléniques* est très riche en globules blancs : on y trouve un globule blanc pour 70 globules rouges, au lieu de 1 pour 2 000, proportion moyenne du sang artériel. D'après Tarchanoff, le sang des artères spléniques contiendrait autant de globules blancs que celui des veines spléniques.

La fibrine de ce dernier sang paraît différente de la fibrine veineuse ordinaire; elle se coagule avec une extrême lenteur; son caillot reste diffluent. Les globules rouges sont altérés, dentelés, anguleux; leur hémoglobine cristallise facilement. Suivant certains auteurs (*Malassez*), le nombre des hématies serait plus grand dans les veines spléniques que dans le sang des autres veines. Ce sang contient des granulations pigmentaires, il est riche en cholestérine, etc., tous ces caractères semblent indiquer que dans ce liquide les hématies sont en train de s'altérer et de disparaître.

Le *sang des veines rénales* est rutilant; il renferme pour 1 000 grammes 1 à 12 gr. d'eau de moins que le sang veineux ordinaire ; ses matières albuminoïdes sont légèrement augmentées. Les minérales, l'urée et les autres substances cristallisables sont sensiblement diminuées. Il est plus riche en oxygène que le sang veineux ordinaire et plus pauvre en acide carbonique que celui de l'artère correspondante.

Le sang des *veines jugulaires* renferme une proportion élevée de cholestérine. A. Flint a donné, pour le chien, les nombres suivants rapportés à 1 000 grammes de sang :

		Cholestérine
Jeune chien	*Carotide*	0,667
	Jugulaire.	1,545
Chien adulte et robuste.	*Carotide*	0,768
	Jugulaire.	0,947

Il semble donc que de la cholestérine se forme en abondance dans le cerveau.

Sang artériel et veineux des glandes. — Le sang artériel qui sort d'une glande en non-activité est un sang veineux noir; son oxygène diminue des deux tiers par rapport au sang veineux moyen. Si la glande sécrète, soit continûment comme les reins, soit par intermittence, comme les glandes salivaires, le sang en sort rutilant pendant que la glande est en activité (*Cl. Bernard*). Il n'est point devenu pour cela artériel : en effet, abandonné à lui-même et laissé à l'air, il prend plus rapidement que le sang artériel la couleur brune du sang veineux; il s'est légèrement appauvri en oxygène par rapport au sang artériel; enfin le poids de son extrait a changé.

La grande rapidité du cours du sang dans la glande qui travaille et la production par l'organe glandulaire d'une sécrétion riche en acide carbonique en partie extrait du sang, explique la rutilance du sang veineux des glandes en activité.

Sang artériel et veineux des muscles. — Pendant la contraction du muscle, le sang entre rutilant dans ce tissu et en sort noirâtre après avoir perdu une grande partie de son oxygène et gagné une quantité d'acide carbonique un peu plus petite en volume. Nous avons donné le résultat des expériences de M. Chauveau à ce sujet (p. 280). Les nombres moyens qui suivent sont dus à Sczelkow :

Gaz de 100 vol. de sang calculés à 0° et sous 1 mètre de pression de mercure.

	O	O dégagé	CO^2	CO^2 dégagé	Az
Sang artériel du muscle	15,25		26,71		1,23
Sang veineux, muscle au repos . .	6,70	3,73	33,20	3,18	1,13
Sang veineux, muscle en contraction.	2,97		36,38		1,12

Ainsi, qu'il travaille ou non, le muscle consomme de l'oxygène, mais beaucoup plus durant le travail. Une partie de cet oxygène n'apparaît pas dans le sang veineux sous forme d'acide carbonique. Il passe à l'état de matériaux extractifs fixes.

Sangs de la digestion et du jeûne. — Avec une alimentation animale, les globules rouges, la fibrine, les matières extractives, l'acide urique, les sels, surtout ceux de potasse, et les phosphates, augmentent sensiblement dans le sang. Par l'alimentation végétale, le sang devient plus aqueux, plus alcalin, moins fibrineux; les graisses et les sucres augmentent ainsi que les sels magnésiens et calcaires et les carbonates solubles. La digestion accroît tous les principes solides du sang; les boissons elles-mêmes ne le rendent pas plus aqueux, l'excès d'eau étant presque aussitôt éliminé par les reins. Le nombre des globules rouges croît après les repas, atteint son maximum après 30 minutes à 2 heures, et diminue ensuite jusqu'au repas suivant. Les globules blancs augmentent plus vite que les rouges et de 1 globule blanc pour 1 800 rouges à l'état de diète, passent à 1 blanc pour 500 rouges environ. La digestion s'accompagne enfin d'un appauvrissement du sang en oxygène et d'un enrichissement en acide carbonique qui atteint son maximum 4 heures à peu près après les repas. L'alimentation en matières sucrées et féculentes augmente beaucoup cet acide carbonique.

Avec une alimentation insuffisante, la quantité de sang diminue légèrement; il s'appauvrit non seulement en principes solubles, mais en globules rouges et blancs; la fibrine seule augmente.

Sang menstruel. — Son caillot, lent à se produire, est moins diffluent que celui du sang ordinaire. Ses globules rouges sont normaux.

Sang de la grossesse. — Les observations de Nasse sur le sang des parturientes peuvent être ainsi résumées : 1 litre de sang normal pesant 1 055 grammes, il pèse jusqu'au début du 6e mois de la grossesse 1 052; à la fin du 8e mois, 1 050; au 9e mois, 1 051. La proportion de fibrine, qui est de 2,36 pour 1 000 à l'état de santé ordinaire, monte à 3,70 au 9e mois. La graisse augmente aussi un peu; la sérine diminue légèrement. Les sels solubles s'abaissent de 6,49 à 6,01 pour 1 000. Dès que l'allaitement a lieu, la proportion de fibrine tombe rapidement, elle remonte si l'on interrompt l'allaitement.

D'anciennes analyses d'Andral et Gavarret, ainsi que de Becquerel et Rodier, nous ont appris que la masse des globules rouges diminue depuis le commencement de la grossesse jusqu'à la délivrance. Quelques jours après l'enfantement, le nombre des hématies recommence à monter. Rosina et Ekkert ont depuis vérifié ces faits et reconnu aussi que, pendant la grossesse, le nombre des globules blancs augmente.

Sang placentaire. — Denis avait montré que le sang des veines placentaires contient en poids près de deux fois plus de globules que le sang veineux moyen de la mère au moment de l'accouchement. Il est

aussi plus pauvre en eau et plus riche en urée. Cohnstein et Zuntz ont trouvé chez le mouton pour 100 parties de sang :

	Sang artériel maternel.	Sang de l'artère ombilicale.	Sang de la veine ombilicale.
Hémoglobine . . .	$7^{p}.3$	$7^{p},08$	»
Oxygène	$14^{vol},7$	$2^{vol},3$	$6^{vol},4$
Acide carbonique. .	45,7	47,0	40,5

B. — SANG DANS LES MALADIES

L'importance du rôle que joue la sang dans les maladies nous oblige à donner ici les renseignements qui nous semblent les plus indispensables sur ses variations à l'état pathologique.

Les changements anormaux que subit la composition du sang sont le signe d'un trouble survenu dans l'assimilation ou dans le fonctionnement de quelques organes. Ces changements sont multiples et l'on est loin de les connaître tous; les analyses des sangs pathologiques qui ont été publiées donnent le poids de l'eau, du sérum, de la fibrine, des globules, souvent de l'hémoglobine, et c'est tout ou presque tout. Mais l'on peut se demander, étant donnée une analyse de sang, même aussi incomplète, quelle est la signification des variations que l'on peut observer au cours des maladies, et d'une manière générale, quels sont les rapports de ces variations avec les divers états morbides connus.

Pour interpréter ces analyses, examinons successivement les différents cas qui peuvent se présenter.

Supposons d'abord le poids des globules (et de l'hémoglobine qui lui est proportionnelle) diminué par rapport à l'état normal. Admettons que nous ayons :

1er Cas. {
Globules diminués.
Fibrine diminuée.
Eau et sérum augmentés.

Ces caractères se présenteront dans la plupart des maladies chroniques sans fièvre; à la suite des hémorrhagies ou les précédant (hémorrhagies passives); au déclin des fièvres exanthématiques et de la fièvre typhoïde; dans la chlorose, l'anémie; chez les crétins, les diabétiques. En un mot cet état du sang caractérise l'alanguissement de la nutrition, ou l'affaiblissement de l'organisme sous l'influence d'une cause continue, d'une diathèse chronique.

Supposons : 2e Cas. {
Globules diminués.
Fibrine normale (ou à peine en excès).
Eau et sérum augmentés.

Ces caractères sont ceux que présente le sang dans la période d'invasion des fièvres intermittentes, quelquefois au déclin des fièvres exanthématiques, au début de la phtisie, à moins qu'il n'y ait une phlegmasie intercurrente; dans la période d'état de la fièvre typhoïde, dans la maladie de Bright, l'anémie saturnine, l'urémie; dans quelques cas de chlorose. Ils indiquent un affaiblissement de l'économie par une cause d'origine généralement étrangère à l'organisme, poison ou microbe, pouvant occasionner la fièvre, comme en témoigne l'augment de fibrine par rapport au 1er *cas*.

Soit un autre système : 3e Cas. { *Globules diminués.* *Fibrine augmentée.* *Eau et sérum augmentés.*

C'est le type des altérations que l'analyse révèle lorsque, au cours d'une des affections chroniques ci-dessus (1er *cas*), survient une phlegmasie intercurrente, ou lorsqu'une fièvre infectieuse passe de la période préparatoire à la période aiguë (2e *cas*), ou lorsqu'un foyer inflammatoire vient se produire au cours d'une maladie chronique. Cet état du sang se constate encore si le patient est soumis à l'inanition ou ne reçoit qu'une alimentation insuffisante comme au début du scorbut, enfin dans la période de déclin des fièvres éruptives.

Ces caractères sont donc ceux que présente le sang lorsque l'organisme, déjà affaibli, subit les effets d'un agent qui provoque en lui un état accompagné de fièvre, une déglobulisation ou un arrêt dans l'assimilation des matériaux reconstitutifs du sang.

Voici un autre cas : 4e Cas. { *Globules normaux ou diminués.* *Fibrine augmentée.* *Eau et sérum normaux.*

Tels sont les caractères du sang au cours de la première période de toutes les phlegmasies franches (*globules normaux*), ou lorsque ces phlegmasies viennent se greffer sur un état chronique (*globules diminués*, 3e *cas*) : comme, dans la pneumonie, la pleurésie, la péritonite aiguë, l'amygdalite, l'érysipèle, le rhumatisme. Si cet état se prolonge, les globules et la fièvre tombent peu à peu au-dessous de la normale (3e *cas*). Dans ces maladies franchement fébriles, la fibrine peut atteindre 3,5 et jusqu'à 11 pour 1 000 de sang; elle augmente ou diminue à peu près proportionnellement à la fièvre. Le caillot de la saignée est souvent couenneux, c'est-à-dire décoloré à sa surface : les globules rouges se précipitant plus vite laissent la partie supérieure du caillot presque incolore.

Le sang peut encore présenter les caractères suivants :

5e Cas. { *Globules augmentés (quelquefois très légèrement).* *Fibrine normale (ou à peine diminuée).* *Eau et sérum diminués.*

Ces caractères se rencontrent lorsque la prolifération des globules rouges est puissante, ou lorsque le plasma tend à diminuer, peut-être en aidant à la formation d'éléments étrangers. L'analyse répond à cette composition dans la pléthore avec accroissement relatif des globules rouges, dans la période d'invasion des fièvres exanthématiques ou de la fièvre typhoïde, dans la période de réaction des fièvres intermittentes. Les maladies à diarrhée, à sueurs profuses, celles où se produit un amaigrissement rapide de l'économie, et comme une *déshydratation* des tissus, impriment encore au sang des variations dans le même sens.

En résumé, dans les *maladies chroniques*, le sang s'appauvrit en globules, hémoglobine et fibrine, et s'enrichit en eau. Dans les *phlegmasies franches*, il contient, en poids, un peu moins de globules qu'à l'état normal, mais la fibrine augmente constamment. Dans les *fièvres* proprement dites, intermittentes ou exanthématiques, les globules diminuent et la fibrine augmente à peine ou reste normale.

L'augmentation du *sérum* et de l'*eau*, ou plutôt l'appauvrissement du sang en globules, s'explique dans les maladies chroniques. Elle s'observe, mais à un degré moindre, dans les phlegmasies, surtout au bout de quelques jours de diète. Dans les fièvres continues, la quantité relative des globules et du plasma ne change pas, à moins que la maladie ne passe à l'état chronique. L'eau diminue au contraire et les globules augmentent proportionnellement dans les diarrhées, le choléra et les affections à sueurs abondantes.

Dans les sangs pathologiques les variations de poids des globules sont à peu près proportionnelles à celles de l'hémoglobine. Le tableau suivant dû à Quinquaud donne le poids de cette substance, calculée à l'état sec, pour 1 000 grammes de sang.

Homme, état normal. . . .	125	Urémie chronique.	85
Diabète	144 à 109	Maladie de Bright	110 à 82
Fièvre typhoïde (1re semaine).	127	Cirrhose du foie	101
Fièvre typhoïde	125 à 91	Anémie	106 à 50
Tuberculose. 1er degré . .	115 à 96	Chlorose.	78 à 46
Tuberculose. 2e — . .	110 à 86	Leucocythémie cachectique .	58
Tuberculose. 3e — . .	106 à 48	Maladie de Pott	67 à 72
Néphrite parenchymateuse. .	103 à 85	Cancer de l'estomac	48 à 38
Urémie	107	Etc.	

Dans quelques maladies, la forme des globules rouges change, il apparaît des globules *nains*, des globules géants, des globulins, etc.

On a constaté une augmentation des graisses et de la cholestérine dans la première période des maladies inflammatoires; dans l'albuminurie, la tuberculose, le choléra, les affections chroniques du foie. Dans quelques cas de rhumatisme franc, dans presque tous les empoisonne-

ments aigus ou chroniques, le sang peut devenir extrêmement riche en graisses et laisser jusqu'à 110 parties solubles dans l'éther pour 1 000 parties de sang.

Tout le monde sait que chez les diabétiques la proportion de sucre croît dans le sang. Le glycogène du sang peut s'élever chez ces malades jusqu'à 20 fois la dose de l'état normal (*Kaufmann*).

La sérine du sérum diminue dans le scorbut, les fièvres paludéennes, a dysenterie, les hydropisies avec œdème, la maladie de Bright, la troisième période de la fièvre typhoïde.

Comme on l'a déjà dit, la fibrine augmente dans toutes les maladies inflammatoires avec fièvre (*Andral* et *Gavarret*). Elle peut alors, mais très rarement, dépasser le poids de 10 grammes par litre de sang. La fibrine croît aussi au début de certaines anémies, dans le scorbut par exemple, si le sujet ne reçoit qu'une alimentation insuffisante (*Nasse*).

Dans l'anémie chronique, les globules rouges sont réduits à $\frac{1}{4}$ ou $\frac{1}{5}$ de l'état normal; on trouve à côté d'eux un grand nombre de corpuscules rougeâtres de petites dimensions de 2 à 3 μ rarement 5 μ, et de grandes hématies de 10 à 12 μ [1]. Dans l'anémie propre aux habitants des grandes villes, il est à peu près certain qu'intervient l'empoisonnement continu du sang par la respiration d'un air chargé de fumées contenant de l'acide carbonique et surtout de l'oxyde de carbone. Dans ces conditions, la *capacité respiratoire* du sang est sensiblement diminuée. Dans l'anémie pernicieuse on constate une destruction continue des hématies : le sang cède à l'urine un excès d'urobiline mais non de l'hémoglobine. Celle-ci, ou plutôt la méthémoglobine, passe dans les urines chez les hémoglobinuriques. Toutefois, d'après Bertin-Sans, ces urines contiennent souvent de l'oxyhémoglobine, contrairement à l'opinion de Hoppe-Seyler.

Dans la leucocythémie, les globules blancs sont augmentés; on peut en trouver un pour 20 et même pour 6 globules rouges. Le sang contient après la mort des cristaux de phosphate de spermine (voir p. 226). On y trouve aussi en abondance de la xanthine, de la sarcine et même de l'acide lactique; enfin, d'après Scherer, de la gélatine ou un corps analogue. La sérumglobuline est augmentée dans cette maladie.

Dans la goutte, le sérum peut contenir de 0,004 à 0,175 d'acide urique pour 100; on y trouve aussi de l'acide oxalique (*Garrod*).

L'*acide urique* augmente dans le sang des goutteux et des rhumatisants, surtout à certaines périodes.

Dans la jaunisse qui accompagne les états typhogènes, certaines pneumonies, la pyohémie, la fièvre jaune, la concussion cérébrale, etc., le

(1) Voir Hayem, *Du sang*, Paris, 1889, p. 329 et suivantes.

sang paraît contenir un poison analogue au venin des serpents, si l'on en juge par les symptômes de délire, les convulsions et le coma, observés dans ces maladies. Mais Frerichs n'a jamais pu reproduire ces accidents chez les chiens auxquels il injectait de la bile dans les vaisseaux sanguins.

Dans le sang de quelques fiévreux, des cholériques, des urémiques, dans la septicémie, le charbon, etc., l'urée et les substances extractives ou les ptomaïnes précipitables comme elles par le nitrate mercurique, augmentent beaucoup dans le sang. Voici quelques nombres empruntés à Picard :

Urée pour 1000 *parties de sang.*

Sang normal	0,250	Choléra.	0,700
Fièvre inflammatoire	0,247	Maladie de Bright avec délire. .	0,700
Fièvre pernicieuse	0,228	— avec amaurose, coma. . .	1,500
Rhumatisme aigu	0,272	— avec œdème (sans accidents).	0,769
Anémie.	0,244	— La même, l'œdème disparu.	0,215
Pléthore	0,115	— Sans œdème; urines non albumineuses	0,370
Glycosurie et albuminurie . . .	0,181		

Dans l'éclampsie l'urée est normale ou plus élevée que la normale; dans ce cas le pronostic est plutôt favorable [1]. Dans les divers états pathologiques, aussi bien qu'à l'état normal, on peut compter qu'il y a environ, pour un même volume, autant de centigrammes d'urée dans le sang que de grammes de cette substance dans l'urine.

Les *sels du sang* diminuent légèrement dans presque toutes les maladies, surtout dans les inflammations intenses. On a signalé leur accroissement dans les exanthèmes aigus, le typhus, la dysenterie, les fièvres intermittentes. Le sang humain normal contenant 4 pour 1000 de chlorure de sodium, on a : *sang des pléthoriques*, 3,5 à 3,7 ; *sang des phlegmasiques*, 3,0; des *pleurétiques* et *pneumoniques*, 3,0 à 2,8; des *rhumatisants aigus* 3,5; des *typhiques* 2,9; des *chlorotiques*, 3,1 : des *phtisiques*. 3,1 à 3,3; des *syphilitiques*, 3,4 pour 1000 de sang. Les autres sels alcalins éprouvent aussi une petite diminution dans les phlegmasies. Les phosphates terreux augmentent un peu au cours de ces mêmes maladies; ils diminuent notablement dans le diabète.

L'abaissement du poids des sels alcalins paraît en partie dû à la diminution de l'alimentation; l'augmentation des sels terreux, à la désassimilation plus grande des globules, accompagnée d'une excrétion d'urine plus faible.

L'oxygène augmente dans le sang chaque fois qu'il y a un foyer inflammatoire dans l'économie.

Ces diverses altérations du liquide sanguin nous paraissent être plutôt

[1] *C. Rend.*, t. CXVI, p. 424.

les effets que les causes des maladies; toutefois, lorsqu'elles se sont produites, elles réagissent à leur tour secondairement sur l'organisme et les centres nerveux et en modifient les réactions. Quant aux altérations que font subir au sang les ferments figurés, les microbes divers, elles sont dues soit aux ferments solubles sécrétés par ces êtres inférieurs, soit aux substances toxiques basiques qu'ils excrètent, soit aux toxalbumines et substances difficilement dialysables qui résultent de leur fonctionnement. A ce point de vue l'étude du sang dans les maladies est en grande partie à faire. Nous ne pouvons, pour les détails, que renvoyer aux ouvrages spéciaux (1).

C. — ACTION DE QUELQUES AGENTS MÉDICAMENTEUX OU TOXIQUES SUR LE SANG

L'action sur le sang des agents médicamenteux, de la saignée, de la diète, des toxiques, est mal connue.

Saignées. — L'eau augmente dans le sang à mesure que se répètent ou se prolongent les saignées; en même temps le poids des globules diminue. Ainsi pour 1000 parties de sang l'on a observé :

Veau.	1re saignée.	2e saignée.	3e saignée.	4e saignée.
	—	—	—	—
Saigné de 24 en 24 heures : *Eau*	867	871	922	926
— — *Globules secs.* .	107	94	88	77

Le poids relatif de la fibrine reste à peu près constant après les 2 ou 3 premières saignées faites de 24 en 24 heures.

Chez un animal soumis à l'hémorrhagie artérielle allant jusqu'à la mort, la quantité d'oxygène du sang va sans cesse en diminuant. La saignée répétée augmente les dimensions des globules. Le sérum diminue légèrement après chacune d'elles.

Jeûne, inanition. — Le jeûne ne modifierait pas, d'après Panum et Valentin, le rapport du poids du sang à celui du corps et n'aurait pas une grande influence sur sa composition. On a toutefois observé que la diète abaisse légèrement le poids des globules rouges et blancs (ceux-ci assez rapidement) et celui de l'hémoglobine, et qu'il accroît sensiblement la proportion de fibrine (*Nasse*). L'inanition augmenterait aussi l'eau et les sels, et diminuerait les autres principes du sang, y compris l'oxygène.

Matières médicamenteuses ou toxiques. — Les inspirations d'oxygène, l'alcool, la quinine, l'acide cyanhydrique, etc., augmentent les dimensions des globules rouges; l'acide carbonique, la

(1) Voir A. Gautier, les *Toxines microbiennes et animales*, Paris, 1896.

chaleur, la fièvre, la morphine, etc., paraissent au contraire les faire se contracter. Les *composés antimoniaux* ont une action rapide sur le sang : à dose médicamenteuse ils font, après deux jours, augmenter sensiblement la *graisse* du sang et doublent la cholestérine. A dose plus forte le globule sanguin est comme anémié ; l'hématose entravée ; le sang renferme moins d'oxygène et d'acide carbonique qu'à l'état normal.

Les doses faibles de *composés arsenicaux* augmentent la graisse du sang et le volume du foie. Sous leur influence, la cholestérine croît, la glycose tantôt augmente, tantôt diminue. A dose un peu forte, les sujets maigrissent ; le globule sanguin s'altère, son hémoglobine tend à s'extravaser et à cristalliser.

Le phosphore agit comme l'arsenic, mais bien plus rapidement et à des doses minimes qui ne sont même pas toxiques. Les graisses et la cholestérine s'accumulent dans le foie et dans le sang ; la sérine diminue tandis que s'élève le poids de la fibrine.

La *bile injectée* dans les vaisseaux intoxique rapidement le sang et y fait apparaître des cristaux d'hémoglobine, effets dus aux acides biliaires et non aux matières colorantes. Si les sels biliaires sont injectés dans le sang à doses non toxiques, le globule se déforme, l'hémoglobine tend à cristalliser et à s'extravaser ; la graisse et la cholestérine augmentent ; les urines se chargent de produits colorants dérivés de la destruction des globules rouges.

L'*acide carbonique* pénétrant en excès dans le sang (par exemple si l'on respire dans un milieu qui contient plus de 2 vol. pour 100 de ce gaz) diminue la quantité d'hémoglobine et augmente l'hémoglobine réduite. L'action successive de l'acide carbonique et de l'air sur le sang extravasé finit par l'altérer et par faire diffuser son hémoglobine.

On sait que l'*oxyde de carbone* chasse l'oxygène des hématies et rend leur matière colorante impropre à s'oxyder en formant avec elle une combinaison relativement stable. Les animaux sont tués à des doses d'oxyde de carbone capables de saturer la sixième partie à peine de l'hémoglobine de leur sang ; le gaz toxique n'agit donc pas seulement en empêchant l'hématose. Ce qui est plus remarquable encore, c'est que la capacité absorbante du sang pour l'oxygène s'abaisse dans une proportion considérable pour des doses très faibles d'oxyde de carbone, telles que celles qui existent dans l'atmosphère de nos habitations à côté d'un poêle de fonte fonctionnant mal. A 2 millièmes de ce gaz dans l'air, la *capacité respiratoire* du sang pour l'oxygène étant normalement de 28 tombe à 18, c'est-à-dire qu'un tiers de l'hémoglobine du sang a été mis dans l'impossibilité de servir à l'hématose par une quantité d'oxyde de carbone relativement infime. Aux doses plus faibles de 1 à 2 dix-millièmes d'oxyde de carbone dans l'air, la capacité respi-

ratoire du sang est encore très sensiblement affaiblie[1]. L'oxyde de carbone absorbé par l'hémoglobine ne s'élimine ensuite que très lentement, mais il s'élimine *en nature*; on le retrouve tout entier dans les gaz expirés (*Gréhant*).

Le *protoxyde d'azote* Az^2O, souvent employé comme anesthésique, tend à déplacer l'oxygène du globule sanguin sans se combiner sensiblement à l'hémoglobine ni empêcher sa réoxydation. Dans un air qui contient $\frac{1}{10}$ de ce gaz, la vie peut continuer longtemps, mais l'exhalation de l'acide carbonique diminue.

Le *bioxyde d'azote* AzO s'unit à l'hémoglobine du globule rouge et en chasse l'oxygène et même l'oxyde de carbone s'il y en avait de combiné. Ce composé est excessivement vénéneux, même à faibles doses. Sous son influence le sang prend une couleur cramoisie due à une combinaison assez stable de bioxyde d'azote et d'hémoglobine.

TRENTE-TROISIÈME LEÇON

EXAMEN ET ANALYSE DU SANG

A. — EXAMEN HISTOLOGIQUE DU SANG

L'examen microscopique du sang permet de compter ses globules, de les mesurer, d'y reconnaître les corps étrangers, les microbes, etc.

Procédés de numération des globules. — Depuis la découverte des hématies, on a essayé de mesurer le volume et le nombre des globules sanguins. Cramer, Malassez, Hayem ont donné pour y arriver des méthodes précises et pratiques.

Pour diluer le sang, Hayem emploie le sérum iodé. L'iode qu'on ajoute à l'état de teinture (20 gouttes pour 100 cent. cub.) n'a d'autre but que de rendre ces liqueurs imputrescibles. On peut aussi employer avantageusement l'urine iodée additionnée de 40 gr. de glycose par litre.

Pour déterminer le nombre des globules contenus dans un volume de sang, on pique avec une aiguille la pulpe du doigt, et l'on aspire la gouttelette au moyen d'une pipette capillaire spéciale A, munie d'un caoutchouc et portant des traits qui marquent des volumes de 2, de 2 et

[1] Gréhant appelle *capacité respiratoire* du sang le volume d'oxygène calculé à 0° et 760 millimètres de pression que 100 volumes de sang sont aptes à absorber dans les conditions de l'observation (voir *Bull. Soc. chim.*, t. XLII, p. 13).

demi, 4 et 5 millimètres cubes. Deux millimètres cubes de sang ayant été aspirés en appliquant l'extrémité de l'instrument sur la goutte au moment de son issue du doigt piqué et qu'on a lavé d'avance, on les fait couler aussitôt, en pressant le caoutchouc, dans 500 millimètres cubes de sérum artificiel préalablement mesuré à une pipette B spéciale. Après avoir aspiré et rejeté deux à trois fois le sérum à travers la pipette capillaire A pour entraîner les derniers globules adhérents, on agite le mélange pour le rendre homogène. Son titre est alors à $\frac{2}{500}$, soit au deux-cent-cinquantième.

On prend, d'autre part, une cellule plate bien calibrée (fig. 62) formée d'une lame de verre porte-objet C creusée en son centre d'une cuvette de 1 centimètre de diamètre et de 1 cinquième de millimètre de profondeur. Lorsqu'on dépose au centre de cette cellule une goutte de sang S dilué au $\frac{1}{250}$ et qu'on recouvre ensuite la cuvette d'une lamelle de verre bien plane *l*, on transforme la goutte en une lame de liquide à faces parallèles, d'épaisseur uniforme et connue. Cette lame de sang ne doit pas remplir complètement la cellule de l'*hématimètre* [1]. La préparation est placée sous le microscope, une glace quadrillée (fig. 63), insérée sous l'oculaire, permet à l'œil de l'observateur de circonscrire un grand carré de 1 cinquième de millimètre de côté divisé en 16 petits carrés égaux. Dans chacun de ceux-ci l'on aperçoit un certain nombre de globules rouges et blancs. Ils tombent rapidement au fond de la cellule de l'hématimètre et peuvent alors se compter. Le grand carré circonscrivant un cinquième de millimètre, et la lame de sang ayant elle-même 1 cinquième de millimètre de haut, on voit que l'on arrive à compter ainsi le nombre total des globules contenus dans

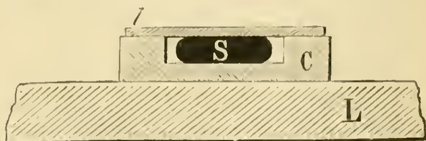


Fig. 62. — Cellule hématimétrique de Hayem.

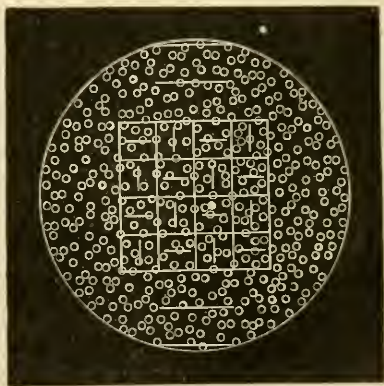


Fig. 63. — Réseau de Hayem pour compter les globules du sang.

[1] Nous le représentons ici en coupe en grossissant considérablement ses dimensions en épaisseur. Dans la platine métallique L du microscope sur laquelle est posé l'hématimètre se trouve, au-dessous de la cuvette C, une ouverture circulaire pour laisser passer la lumière. Cette ouverture n'a pas été indiquée dans notre dessin.

un cube de 1 cinquième de millimètre de côté. En multipliant par 125 on aura le nombre de globules par millimètre cube de sang dilué au deux-cent-cinquantième et pour le sang primitif non dilué, on aura le nombre de globules par millimètre cube en multipliant le nombre n de l'observation par 250×125 ou 31 250.

Mensuration des globules. — La mesure du diamètre des globules est des plus importantes en médecine légale aussi bien qu'en physiologie et en pathologie. On se sert du liquide de Bourgogne pour diluer le sang desséché, mais il est préférable, lorsqu'on le peut, de prendre le sang frais et de le diluer dans du sérum iodé.

Au moyen du micromètre porté par l'instrument, on mesure le *diamètre des globules moyens* en laissant de côté les très grands et les très petits. On obtient ainsi le diamètre moyen des globules. Si l'on avait affaire à du sang à globules elliptiques (sang d'oiseaux, etc.), il faudrait mesurer séparément les deux dimensions.

Recherches des microbes dans le sang. — Nous ne pouvons donner ici que des indications sommaires sur ce sujet délicat. Généralement pour chercher les microbes on dilue le sang dans 4 à 5 fois son poids d'un liquide stérilisé : l'urine ou le sérum iodé sont excellents. On dépose une très mince couche du mélange sur la lame porte-objet et l'on sèche rapidement dans un courant d'air chaud et sec filtré à travers du coton stérilisé ou bien au-dessus d'un bec de gaz. On obtient ainsi une préparation qu'on peut examiner directement, ou après l'avoir traitée par les réactifs spéciaux : solution iodo-iodurée pour le charbon, violet de Paris s'il s'agit des organismes auxquels on attribue l'impaludisme ou la septicémie, solution de fuchsine dans le cas des microbes de la tuberculose, etc.

B. — MÉTHODES GÉNÉRALES D'ANALYSE DU SANG

Une méthode générale d'analyse du sang doit faire connaître le poids des globules humides, du plasma et de la fibrine. Elle doit permettre de doser : (A). *Dans les globules* : l'hémoglobine et les autres matières protéiques, les graisses et corps analogues, les substances extractives, les sels minéraux ; (B). *Dans le plasma* : les matières protéiques, extractives et salines. Nous nous bornerons à citer ici les méthodes modernes.

Analyse du sang par Hoppe-Seyler. — Celle de Hoppe-Seyler consiste à déterminer dans 4 *parties* distinctes d'un même sang : 1° (*I*re *partie*) le poids A des matières albuminoïdes calculées à l'état sec et appartenant aux globules; 2° (*II*e *partie*) le poids B de la totalité des matières albuminoïdes du sang tout entier; 3° (*III*e *partie*)

le poids C de la fibrine. La 4e partie est laissée se coaguler. — Si de la quantité B on retranche A + C on a la quantité totale D de matières albuminoïdes existant dans le sérum, car D = B — (A + C). Le sérum contient en effet, les albuminoïdes du sang, moins ceux des globules et la fibrine qui s'est séparée. Or si d'autre part l'on a soumis une quatrième portion de ce même sang à la coagulation, et si dans le sérum qui s'est produit, on dose le poids p de matières albuminoïdes par 100 cent. cubes, on pourra poser la proportion :

$$\frac{p}{100} = \frac{D}{x}; \qquad \text{d'où} \quad x = \frac{100\,D}{p}.$$

On aura donc par cette équation la quantité x totale de sérum contenu dans le poids H de sang qui a donné D de matières albuminoïdes calculées comme il est ci-dessus dit. En ajoutant à ce poids x, celui de la fibrine correspondante C, on aura $x + C =$ poids *du plasma* (1). Enfin en retranchant $x + C$ de H on aura, par différence, le poids z des globules humides :

$$z = H - (x + C).$$

Cette méthode ingénieuse repose sur la séparation et le dosage du poids A des matières albuminoïdes totales des globules. Pour obtenir A, on se fonde sur cette observation qu'un sang défibriné que l'on reçoit dans 10 fois son volume d'une solution renfermant 27 grammes de sel marin par litre, laisse déposer ses globules au fond de cette liqueur salée, sans que ceux-ci perdent rien, ou sensiblement rien, de leurs matières protéiques. On peut donc, suivant Hoppe-Seyler, laver ces globules une ou deux fois par décantation, en versant chaque fois de la liqueur salée sur le dépôt des globules, et doser ensuite, en coagulant ces globules par l'alcool, la totalité de leurs albuminoïdes ainsi que la fibrine qui les accompagne et qu'on n'a pas totalement séparée. A cette façon d'opérer, nous objecterons, d'une part, que le battage du sang fait sortir des globules une quantité très sensible d'hémoglobine et d'autres albuminoïdes; de l'autre, que le sang des animaux les plus divers ne laissent que difficilement déposer leurs globules dans les conditions ci-dessus indiquées; enfin que dans cette méthode le poids z des globules rouges à l'état humide se calcule d'une manière très indirecte, de sorte que toutes les erreurs systématiques que comporte la méthode, s'accumulent sur cette donnée importante.

(1) C n'est pas le poids de la fibrine sèche mais celui de la fibrine humide, telle qu'elle se sépare du plasma par le battage. On aura approximativement ce poids en multipliant par 5 le poids de la fibrine sèche.

Méthode d'analyse de l'auteur. — (*a*) *Dosage de la fibrine.* — 30 à 40 grammes de sang servent d'abord à doser séparément la fibrine. A cet effet, on reçoit le sang au sortir des vaisseaux dans un vase de verre étroit et on le bat avec un petit balai formé d'une branche d'osier divisée en sept à huit brins. Si le poids du vase et de l'osier sont connus d'avance, on aura par différence le poids du sang sur lequel on opère. La fibrine s'étant coagulée, après 5 ou 6 minutes on jette le sang battu sur un morceau de toile placée dans un entonnoir, on détache mécaniquement les parcelles de fibrine adhérentes au balai, on lave cette fibrine avec de l'eau, on fait un nouet de la toile et on le met à tremper dans un courant d'eau de fontaine en malaxant légèrement et de temps à autre pour enlever la matière colorante. Il ne reste plus qu'à détacher soigneusement ensuite du tissu les brins de fibrine privée de graisse, ce à quoi l'on arrive en laissant tremper quelque temps le nouet dans de l'eau pure, puis dans de l'alcool fort. On recueille alors sur toile même les brins rétractés en s'aidant de la loupe s'il le faut. Quand ils ont été contractés par l'alcool et lavés à l'éther, ils se détachent très facilement. On les sèche à 110° et l'on pèse.

(*b*) *Dosage des globules humides et du plasma.* — D'autre part, on fait avec de l'eau une solution contenant par litre 12 grammes de sulfate de magnésie et 16 grammes de sel ammoniac pur et sec. On prend 30 centimètres cubes de cette solution que l'on verse dans une éprouvette et l'on tare le tout. Cette liqueur étant placée dans la glace et bien refroidie, on y reçoit à peu près 30 cent. cubes de sang frais et l'on repèse; la différence des deux pesées donne le poids du sang sur lequel on opère. Les globules tombent lentement au fond de la solution saline sans qu'il y ait trace de coagulation. Au bout de quelques heures, on peut décanter, puis jeter la liqueur sur un filtre de papier taré sec d'avance, puis pesé mouillé par la liqueur saline ci-dessus après avoir été essoré, sans pression, entre les plis d'un quadruple papier à filtre ordinaire; on a soin de noter le poids s dont il augmente par ce mouillage. Ce filtre mouillé de liqueur salée, placé dans un entonnoir entouré de glace, reçoit donc le sang salé; son plasma filtre rapidement avec une couleur à peine rosée ou jaunâtre si l'on a bien opéré; les globules humides restent sur le filtre mêlés d'un peu de plasma. On lave deux fois ces globules avec la solution saline ci-dessus refroidie à 0°, l'entonnoir étant couvert. Quand le contenu n'est plus trop diffluent, on ouvre le filtre et on l'étend sur un lit épais de papier Joseph sec, en recouvrant d'un vase de verre pour empêcher l'évaporation. Au bout d'une demi-heure on pèse. On obtient ainsi un poids P qui est celui des globules humides augmenté du poids m du papier sec plus celui s de la solution saline dont ce papier reste mouillé et du poids π de la

solution salée encore adhérente aux globules ; m et s sont connus, reste à déterminer π. Pour cela, on reprend le filtre et son contenu tel qu'il vient d'être pesé, on le jette dans un verre de Bohème à demi rempli d'eau et l'on porte à l'ébullition, on filtre et lave le coagulum ; les eaux de lavage sont recueillies, versées dans un petit ballon, puis additionnées à froid de carbonate de baryte précipité ; le ballon étant muni d'un tube de Will et Varentrapp contenant de l'acide sulfurique titré, on chauffe avec précaution, et l'on recueille dans l'acide titré l'ammoniaque dû à la décomposition du sel ammoniac contenu dans la liqueur restée interposée aux globules. La quantité d'ammoniaque ainsi déterminée correspond à un poids p de sel ammoniac qui permet de calculer le poids π de la liqueur saline interposée aux globules humides. On sait, en effet, que 16 gr. de ce sel correspondent à 1 litre de la liqueur saline primitive. On a donc par une simple proportion le poids de la liqueur interposée aux globules et par différence celui des globules humides. En déduisant enfin ce poids de celui du sang en expérience on a celui du plasma correspondant.

(*c*) *Dosage des matériaux des globules et du plasma.* — On fait couler, sans mesurer exactement, 70 à 100 centimètres cubes de sang dans un large vase taré à fond plat pouvant être recouvert d'une plaque de verre. Après que la coagulation a eu lieu, on pèse. On place alors ce vase sur un plan incliné et l'on attend en lieu frais 24 heures et plus, que le sérum se soit bien formé. On recueille ce sérum et l'on y dose successivement sur un poids déterminé et comme on le dira, l'albumine, les graisses, la cholestérine, les sels. Or l'on sait par les dosages (*b*) et (*a*) (p. 412) combien la quantité de sang qui a fourni ce sérum contient de globules humides et de fibrine, et par conséquent, par simple différence, combien il contient de sérum. Or *Poids du sang = globules humides + fibrine + sérum.* On peut donc, d'après les dosages d'eau, d'albumine, de graisse, de cholestérine, de sels, etc., exécutés sur un poids connu de ce sérum, conclure à la quantité de chacun de ces principes dans la totalité du plasma ou du sérum. Si, d'autre part, on dose les quantités d'albuminoïdes, de graisses, de cholestérine, de sels, contenues dans la totalité du sang, et si de chacune d'elles on soustrait les quantités correspondantes des mêmes substances trouvées dans la totalité du plasma, on aura le poids de chacune d'elles dans les globules humides.

Le problème général est donc ainsi résolu. Il ne reste plus qu'à donner les méthodes qui permettent de doser séparément, soit dans le sang total, soit dans le sérum, chacun de leurs matériaux constitutifs. C'est ce que nous ferons tout à l'heure.

Autre méthode. — *Méthode de Ch. Bouchard pour la détermi-*

nation des poids relatifs des globules humides et du plasma. — Cette méthode est fondée sur cette remarque qu'une solution de sucre de canne d'une densité = 1,026 ne déformant pas, sous le microscope, les globules sanguins, ne dissout sensiblement aucun de leurs principes et ne laisse à peu près rien passer par endosmose à l'intérieur de ces globules, au moins durant le temps très court des manipulations.

On recueille deux quantités égales de 15 grammes de sang, environ, dans deux capsules tarées (A) et (B). L'une d'elles (B) a reçu au préalable 10 grammes de la solution sucrée ci-dessus. On abandonne l'un et l'autre échantillon à la coagulation spontanée; au bout de 12 à 24 heures on aspire avec une pipette dans chacune des capsules 4 grammes du sérum qui s'est formé. On le dilue dans de l'eau faiblement acidulée et on le coagule à 100°. On lave les deux coagulums à chaud et on les pèse secs. Ces deux pesées suffisent pour connaître le poids du sérum total. Soit en effet a le poids d'albumine trouvée dans 1 gramme de sérum pur (capsule A), b celui de 1 gramme du sérum de la capsule (B) à laquelle on a ajouté n centimètres cubes de liqueur sucrée, et soit x le poids du sérum total contenu dans chacune des deux capsules, on a pour l'albumine de la totalité du sérum :

Dans la capsule (A). . . . . ax
Dans la capsule (B). . . . . $b(x+n)$

et comme ces deux quantités sont égales :

$$ax = b(x+n); \qquad \text{d'où} \quad x = \frac{bn}{a-b}.$$

On a donc ainsi la quantité x de sérum contenu dans 15 gr. de sang et par conséquent dans 100 grammes. Il suffit d'ajouter à cette quantité le poids de la fibrine humide correspondante, séparément dosée, pour obtenir le poids du plasma total répondant à 100 grammes de sang; ce poids de plasma retranché de celui du sang donne par différence celui des globules humides.

C. — DOSAGES SPÉCIAUX DES DIVERS MATÉRIAUX DU SANG

Avant de dire comment on dose successivement l'hémoglobine, les albumines, les graisses, la cholestérine, les sels, etc., contenus dans les globules ou le plasma, il convient de déterminer le poids de chacun des groupes naturels qu'on peut séparer du sang soit par coagulation, soit par dissolution dans des dissolvants divers, soit par incinération. Ces données permettent, si l'on a déterminé par les méthodes ci-dessus

les poids relatifs des globules humides et du plasma, de se faire une idée très suffisante du partage de divers matériaux entre les globules rouges et blancs et la liqueur où ils nagent.

Dosage des matières albuminoïdes totales; extraits aqueux, alcoolique; sels minéraux, etc. — On pèse 20 à 40 gr. de sang, de sérum, ou de globules lavés à l'eau salée, suivant qu'il s'agit de déterminer la composition du sérum ou des globules, et on les délaye dans 4 vol. d'alcool froid à 83° centés. additionnés de 2 à 3 gouttes d'acide acétique. On laisse déposer 4 heures et l'on jette sur un filtre sans plis mouillé d'alcool. On lave le précipité à l'alcool chaud (*Liqueur a*), puis avec un mélange d'alcool et d'éther (*Liqueur b*), enfin avec de l'eau bouillante (*Liqueur c*). Après ces lavages, il ne reste sur le filtre que des substances albuminoïdes dont une partie est passée toutefois en (*a*). Nous la retrouverons plus loin. L'albumine coagulée restée sur le filtre est de nouveau reprise par de l'alcool, puis par de l'éther. Après ces divers traitements elle s'est rétractée; on peut alors la saisir à la pince, la placer sur un verre de montre, la sécher à 110° et la peser (*Précipité A*).

La *liqueur a* est évaporée à siccité au bain-marie et le résidu repris par la *liqueur b*. Il reste un faible résidu insoluble qu'on jette sur un petit filtre sans plis et qu'on lave à l'alcool absolu, puis à l'éther. Il consiste en une matière albuminoïde mêlée de sels qu'on enlève grâce à la *liqueur c* ci-dessus, puis par un dernier lavage à l'eau. On sèche ce résidu insoluble et on le réunit au *précipité A*.

Cette matière albuminoïde sèche totale A est alors incinérée avec les précautions ordinaires à basse température, d'abord à carbonisation en séparant par lixiviation les matières minérales solubles, puis au rouge pour obtenir les cendres insolubles. Le poids A, diminué des cendres solubles et insolubles ainsi obtenues, donne le poids des substances albuminoïdes totales séchées à 110°.

Les liqueurs alcooliques *b* et alcoolo-éthérées ci-dessus sont évaporées à siccité au bain-marie, puis dans le vide, et le résidu est épuisé par de l'éther sec. Cette solution éthérée renferme les matières grasses, la cholestérine et les lécithines; on chasse l'éther et on pèse le résidu sec à 100°. La partie que l'éther ne dissout pas contient un peu d'urée, de glycose, de sels à acides organiques, de sel marin.

Enfin, l'extrait aqueux (*Liqueur c*) obtenu comme on l'a dit par lavage à l'eau bouillante du premier coagulum, renferme tous les principes du sang solubles dans l'eau et insolubles dans l'alcool et dans l'éther, principalement les sels minéraux ou organiques. On l'incinère pour connaître la nature et le poids des cendres et par différence celui des matières organiques.

Cette méthode, qui s'applique aussi bien au sang total qu'à chacune de ses parties, plasma ou globules, fournit une première détermination approximative de leurs matériaux constitutifs principaux.

Si ces constatations préliminaires ont été faites successivement sur les globules et sur le sérum séparés, on voit que, si l'on a déterminé préalablement les poids relatifs des globules humides et du plasma (p. 411 et 412), on pourra rapporter à chacune de ces parties ce qui leur revient des divers principes ci-dessus mentionnés.

Il nous reste maintenant à dire comment on dose séparément chacun de ces principes constitutifs du sang.

Dosage de l'hémoglobine.— Deux procédés permettent de doser l'hémoglobine : *les procédés optiques* et *les procédés chimiques*.

Procédés optiques. — 1° *Méthode spectrophotométrique.* — Elle consiste à mesurer la diminution d'intensité que subit un faisceau de lumière homogène en passant à travers une solution d'hémoglobine, et à déduire de cet affaiblissement la concentration de la liqueur.

Partant de ce fait, que démontre l'expérience, que pour une même épaisseur de corps colorant l'affaiblissement relatif de l'intensité lumineuse est constante quelle que soit l'intensité initiale, il est facile d'établir la relation $I' = \frac{I}{n^e}$ où I' indique ce que devient l'intensité I du rayon initial à sa sortie d'une lame de matière d'épaisseur e, si pour une épaisseur $= 1$ l'intensité devient $\frac{1}{n}$ [1].

Si l'on suppose l'intensité initiale $I = 1$, on a $I' = \frac{1}{n^e}$ ou $I' = n^{-e}$. (a),

Telle est la loi de l'absorption de la lumière pour des épaisseurs e variables d'une solution colorante quelconque.

Bunsen a nommé *coefficient d'extinction* ε d'une solution colorée l'inverse du nombre exprimant l'épaisseur sous laquelle il faut examiner cette solution pour qu'elle réduise au 10e de sa valeur primitive l'intensité du faisceau originel. Ce coefficient ε se calcule par des observations photométriques et une fois pour toutes. Si l'on suppose, en effet, $I' = \frac{1}{10}$, l'équation (a) ci-dessus donne $n^e = 10$; d'où, en prenant les logarithmes vulgaires : $e \log. n = 1$, ou $\log. n = \frac{1}{e}$. Or, $\varepsilon = \frac{1}{e}$, donc on a $\varepsilon = \log. n$.

Pour une épaisseur e quelconque on a par suite, $\varepsilon = -\frac{\log. I'}{e}$. En par-

[1] n est donc le nombre exprimant l'inverse de l'intensité acquise après que la lumière a traversé un milieu d'épaisseur $= 1$. On prend généralement pour unité l'épaisseur de 10 millimètres.

ticulier, si l'on observe sous une épaisseur de 1 centimètre (soit $e=1$), on aura $\varepsilon = -\log. I' = \log. \frac{1}{I'}$ (*b*).

Il est facile de montrer que le *coefficient d'extinction* d'une solution est proportionnel à sa richesse c en matière colorante.

Il en résulte que si l'on désigne par c, c', c'' les concentrations respectives d'une même substance, et par ε, ε', ε'' les coefficients d'extinction correspondants, on aura $\frac{c}{\varepsilon} = \frac{c'}{\varepsilon'} = \frac{c''}{\varepsilon''} = A$.

Cette quantité A, constante pour chaque substance colorante, a été désignée sous le nom de *rapport d'absorption*. On vient de montrer que l'on a : $A = \frac{c}{\varepsilon}$, et il est facile de déterminer A, une fois pour toutes pour une concentration c égale à l'unité. Ce rapport varie un peu avec chaque sorte de lumière, et il est, suivant les cas, plus pratique de le rapporter à telle ou telle région du spectre. On le détermine en mesurant le coefficient d'extinction ε d'une série de solutions de concentrations connues (*Concentration = poids de substance active par centimètre cube de liqueur*). L'on a ainsi trouvé pour la lumière qui répond à la bande β de l'oxyhémoglobine, une valeur de $A = 0,00100$ pour l'oxyhémoglobine de chien ; 0,001105 pour celle de rat ; 0,001014 pour celle de porc ; 0,0010 pour celle d'homme. Pour l'*hémoglobine* de chien l'on a : $A = 0,001351$; pour la carboxyhémoglobine, $A = 0,001000$; enfin, pour la méthémoglobine, $A = 0,002798$.

D'après l'égalité $A = \frac{c}{\varepsilon}$, on aura $c = A\varepsilon$ (*e*),

qui donne la concentration c lorsqu'on connaît A, et lorsqu'on a déterminé ε que nous venons d'apprendre à calculer d'après l'équation (*b*).

Comme constatation expérimentale, ε ne résulte que de la détermination de l'intensité I' d'une lumière d'intensité I après qu'elle a traversé une couche de substance colorante d'épaisseur égale à l'unité et contenant l'unité de poids de cette substance dissoute dans l'unité de volume.

Les considérations précédentes s'appliquent à la mesure de l'intensité des substances colorantes en général. S'il s'agit particulièrement du sang, on mesure avec les précautions que nous avons indiquées à propos de la numération des globules (p. 408), $0^{cc},02$ de sang qui, après avoir été dilué au 200e est placé dans une cuve à faces parallèles écartées de 11 millimètres. Dans la moitié inférieure de cette cuve est immergé un parallélipipède de flint de 1 cent. d'épaisseur. Deux faisceaux de lumière provenant d'une corbeille de zircone incandescente traversent, la première, la partie supérieure de la cuve ayant 11 millimètres d'épaisseur ; la seconde, la partie inférieure ne présentant qu'une épaisseur de 1 mm. de milieu colorant. Tout se passe donc comme si la lumière blanche

traversait en haut 10 millimètres de matière colorante et arrivait en bas tout à fait inaltérée. Le double faisceau ainsi obtenu tombe alors sur la fente d'un spectroscope spécial ou *spectrophotomètre*.

Il s'agit de mesurer l'intensité relative des deux faisceaux; pour cela, il faut comparer non les spectres entiers, mais l'une de leurs parties bien homogène. L'expérience a montré qu'il vaut mieux choisir la région où se forme, pour le sang oxygéné, sa deuxième bande d'absorption ($\lambda = 540$ environ). Le reste du spectre est caché, dans le spectrophotomètre, par des écrans spéciaux.

L'opérateur voit donc dans la lunette deux régions lumineuses : l'une inférieure répondant à une lumière presque blanche et éclatante, l'autre supérieure éclairée par le même faisceau lumineux, mais après qu'il a traversé 10 millimètres de sang dilué; il s'agit, pour calculer c d'après l'équation (e) ci-dessus, $c = A\varepsilon$, de recueillir les éléments de mesure du *coefficient d'absorption* ε en rendant l'éclat de la région lumineuse inférieure égal à celui de la supérieure. On atteint ce but diversement dans chaque spectrophotomètre : je signalerai ici seulement ceux de Vierordt (le premier en date), de Violle et de Branly, qui sont les plus précis, enfin de Hüfner souvent employé. Je ne décrirai que le dernier, il donne des résultats exacts et il est facile à comprendre.

Dans l'appareil de Vierordt, l'affaiblissement de l'éclat du spectre inférieur le plus lumineux s'obtient par le rétrécissement de la partie de la fente du spectroscope qui admet le pinceau de lumière. Dans celui de Hüfner, la fente reçoit deux faisceaux contigus, dont l'un polarisé par un nicol, arrive directement à l'appareil et à l'œil, tandis que l'autre, reste à l'état de lumière naturelle, et traverse la couche de sang dilué. L'oculaire possède à son tour un nicol analyseur dont la rotation se mesure sur un cercle gradué. L'analyseur étant placé au zéro, on interpose sur le trajet du faisceau non polarisé la cuve contenant le sang[1]. Le faisceau polarisé n'ayant pas traversé le sang dilué paraît plus brillant; l'observateur rétablit l'égalité entre les deux faisceaux supérieur et inférieur en tournant l'analyseur d'un angle α qu'on mesure sur un limbe gradué. D'après la loi connue, qui relie l'intensité I' du faisceau polarisé à l'intensité I primitive et à l'angle α que forment les sections principales des deux nicols, l'on a $I' = I \operatorname{Cos}^2 \alpha$. Si l'observation a lieu pour 1 cent. d'épaisseur, et si l'on fait $I = 1$, l'on a

$$\varepsilon = -\log. I' = -2 \log. \operatorname{Cos} \alpha.$$

[1] Dans l'appareil de Hüfner que nous décrivons ici, cette cuve n'est pas celle dont nous parlions plus haut, qui d'ailleurs peut aussi s'employer; le sang dilué contenu dans une auge à faces parallèles d'une épaisseur de 10 millimètres, n'est placé que devant la partie inférieure de la fente du spectroscope, celle qui ne reçoit pas le faisceau polarisé.

Les valeurs ε et A ayant été ainsi déterminées une fois pour toutes pour l'oxyhémoglobine de diverses origines, on calcule la concentration c, plus haut définie, par l'équation $c = A\varepsilon$ que nous avons établie ci-dessus.

2° *Hémochromomètre de Malassez.* — Cet instrument a subi divers perfectionnements. Son principe est le suivant : avec un mélange de carminate d'ammoniaque et d'acide picrique on peut imiter très exactement la couleur de l'oxyhémoglobine; les images spectrales de ces deux substances sont même très analogues. Si donc on détermine une fois pour toutes la quantité d'oxyhémoglobine qui se trouve, par centimètre cube, dans un sang dont la couleur correspond exactement pour une épaisseur donnée au type de l'étalon de picrocarminate, on pourra, en comparant les divers sangs sous des épaisseurs variables, reproduire le ton du type adopté, de telle sorte qu'à volumes égaux ces sangs contiendront une quantité d'oxyhémoglobine inverse de l'épaisseur nécessaire pour obtenir la teinte étalon.

L'instrument se compose d'un écran rectangulaire porté sur un pied et percé près de son centre de deux trous de 5 millimètres de diamètre placés côte à côte. Derrière le trou de gauche se trouve l'étalon au picrocarmin dissous dans la glycérine; derrière celui de droite est une cuve prismatique d'épaisseur variable où l'on verse le sang d'avance dilué d'eau distillée à un titre connu (du 50e au 200e suivant les cas). Une lunette et un prisme à double réflexion totale permettent à l'observateur de comparer les deux images colorées placées côte à côte. Elles sont éclairées par un rayon de lumière réfléchie sur une plaque de faïence émaillée. Au moyen d'une crémaillière, on fait avancer ou reculer le prisme de sang jusqu'à ce que, grâce à la variation de l'épaisseur traversée, les deux images perçues par l'œil soient de même ton et de même intensité. Une échelle indique l'épaisseur du sang traversée et une table traduit cette épaisseur en quantité d'oxyhémoglobine.

En divisant le poids de l'oxyhémoglobine contenue au millimètre cube par le nombre des globules compris dans ce volume, on a la valeur moyenne d'un globule en oxyhémoglobine. Un homme sain donne par millimètre cube de sang 0^{gr}000125 d'oxyhémoglobine; et par globule, en prenant pour unité le millionième de gramme, 0,000025.

3° *Hémochromatomètre de Hayem.* — Cet appareil est très simple. Une lame de verre porte deux petits anneaux de verre dépoli collés à sa surface et formant cuvettes. Dans l'une, on place le sang à examiner dilué à un titre connu; dans l'autre, on verse de l'eau distillée et l'on éclaire les deux augettes par de la lumière réfléchie, partant du nord autant que possible. Sous l'auge qui contient l'eau distillée, on fait passer successivement des rondelles de papier teintes à l'aquarelle d'une couleur

sang plus ou moins foncé, et l'on s'arrête lorsque l'œil voyant à la fois les deux teintes du sang et du papier coloré, juge qu'il y a égalité. Si l'on a comparé ces teintes une fois pour toutes avec des sangs dont on avait, au préalable, déterminé le nombre de globules, on pourra, par une table spéciale, connaître le nombre de globules qui répond au sang qu'on étudie, et même (grâce à un coefficient à peu près invariable pour les sangs normaux) la quantité d'oxyhémoglobine correspondante. (Voir *Hayem*, LE SANG, p. 43.) Ce procédé très rapide suffit aux besoins de la clinique.

4° *Hématoscope d'Hénocque*. — Il est constitué par deux lames de verre rectangulaires et planes posées de façon que, se touchant par l'un de leurs bords (côté droit), elles s'écartent du côté opposé de 300 millièmes de millimètre. L'instrument se place contre une échelle graduée sur porcelaine qui porte deux divisions. Celle du haut indique la distance

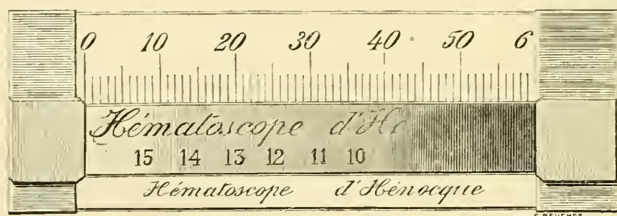


Fig. 64.

des lames en millièmes de millimètre (chaque division de l'échelle divisée en millimètres correspond à une augmentation d'épaisseur de la cuvette interlamellaire de 5 millièmes de millimètre). La seconde division, placée au-dessous de la première est telle que ses chiffres indiquent directement en grammes la quantité d'oxyhémoglobine (calculée à l'état sec) qui se trouve dans 100 centimètres cubes du sang qu'on étudie.

Pour se servir de l'instrument, on fait une piqûre au bout du doigt et l'on introduit 4 gouttes du sang qui s'écoule entre les lames de l'instrument où elles pénètrent par capillarité; il ne reste plus alors qu'à déterminer la division de l'échelle inférieure qui reste encore visible pour conclure la quantité d'oxyhémoglobine sèche contenue dans 100 c. c. de sang. Dans le cas représenté par notre figure 64 nous aurions 10 gr. d'oxyhémoglobine dans 100 de sang.

L'on peut adjoindre à l'instrument un spectroscope spécial et recourir aux phénomènes des *deux bandes absolument obscures*. Mais, dans ce cas, l'hématoscope perd sa simplicité et n'est plus, comme dans le cas précédent, un instrument de mesure rapide [1].

[1] Voir *Compt. rend.*, CIII, 817 et CVI, 146.

(B). Procédés chimiques. — 1° *Dosage de l'hémoglobine par le fer.* — Une dizaine de grammes de sang sont incinérés à basse température; les cendres en sont reprises par l'acide chlorhydrique tant que celui-ci se colore, et la liqueur, réduite par le zinc, est oxydée par une solution de permanganate titrée. On obtient par le calcul le poids de fer correspondant. Ce poids multiplié par 238, donne celui de l'hémoglobine sèche correspondante [1]. Ce procédé est délicat, long à exécuter et peu sûr.

Pour ce dosage, Lapicque a proposé d'attaquer le sang par un mélange d'acides sulfurique et nitrique, tant que le résidu reste sensiblement coloré, de filtrer, de saturer la liqueur et de l'additionner de sulfocyanure de potassium, puis de comparer la teinte rouge ainsi obtenue à celles de solutions titrées témoins. Le poids de fer est ensuite transformé en hémoglobine grâce au coefficient 238 [1].

2° *Dosage de l'hémoglobine par l'oxygène absorbé.* — Cette méthode due à Gréhant est fondée sur cette observation que 1 gr. d'hémoglobine absorbe $1^{cc},58$ d'oxygène pour se transformer en oxyhémoglobine, en même temps qu'il se dissout $0^{cc},03$ d'oxygène en plus par cent. cube de sang employé. Voici comment on opère : au moyen d'un courant continu d'hydrogène, on chasse d'abord du sang porté à 40° tout l'oxygène dissous ou combiné à l'hémoglobine. Au bout de 2 à 3 heures, on agite ce sang dans un appareil spécial avec un volume connu d'oxygène et l'on mesure le volume de ce gaz qui a été absorbé. En en soustrayant autant de fois $0^{cc},03$ qu'il y a eu de c. c. de sang employé, on aura le volume V d'oxygène fixé dans l'oxyhémoglobine. Ce volume, exprimé en centimètres cubes, et multiplié par $0^{gr},633$, donne en grammes le poids d'hémoglobine contenu dans le volume de sang en expérience. Ce procédé expéditif est délicat à appliquer [2].

3° *Par réduction de l'oxyhémoglobine : Méthode à l'hydrosulfite.* — Cette méthode, due à P. Schützenberger, et modifiée par Quinquaud pour les usages de la clinique, repose sur ce fait que l'indigo réduit repasse à l'état d'indigo bleu en s'oxydant sous l'influence de l'oxyhémoglobine qui est réduite à son tour. On prend un flacon à trois tubulures d'un litre de capacité environ; on y verse 250 c. c. d'eau tiède, et 50 c. c. d'un lait de kaolin destiné à masquer la couleur du sang; l'une des tubulures reçoit un tube par lequel passe durant toute l'opération un courant d'hydrogène destiné à priver exactement d'air tout l'appareil.

(1) 100 d'hémoglobine contenant 0,42 de fer, 1 de fer correspond à x d'hémoglobine $x = \frac{100}{0,42} = 238$. La quantité centésimale du fer du sang semble même s'abaisser, d'après les dernières déterminations, à 0,39, ce qui rendrait le coefficient ci-dessus égal à 263.

(1) Voir les précautions à suivre, *Bull. Soc. chim.*, t. VII, p. 113.

(2) *Compt. Rend*, LXXX, 697.

Une seconde tubulure permet, à un moment donné, l'introduction de 2 à 5 cent. cubes de sang préalablement battu à l'air et bien oxygéné. Une troisième tubulure porte deux burettes de Mohr graduées. La première contient du carmin d'indigo titré en oxygène : par exemple, ce carmin demande, par cent. cube, pour se décolorer, une quantité de la liqueur titrée d'hydrosulfite ou de sulfure de sodium placée dans la seconde burette de Mohr, répondant à $0^{cc},02$ d'oxygène. Tout étant ainsi disposé, on verse l'indigo dans le flacon, on le décolore, sans mesurer, par un très léger excès de liqueur d'hydrosulfite ou de sulfure : on fait alors de nouveau couler de l'hydrosulfite de la burette graduée jusqu'à disparition totale de la teinte bleue, en notant cette fois la quantité d'hydrosulfite employée. Cette quantité correspond à un poids connu d'oxygène, et celui-ci représente celle que le sang avait fournie à l'indigo pour le recolorer. On en déduit la quantité d'hémoglobine en multipliant par $0^{gr},633$ le chiffre de centimètres cubes d'oxygène ainsi déterminé [1].

Dosage des graisses, lécithines, cholestérines. — L'on a dit, p. 354 et 385, comment, en traitant le sérum, les globules ou le sang tout entier par de l'alcool, filtrant, évaporant la liqueur et la reprenant par de l'éther, on obtient un résidu éthéré (α) qui contient les substances ci-dessus visées. A propos de l'analyse des tissus adipeux et nerveux, nous avons appris à les séparer (p. 300 et 318).

Quant au dosage des lécithines, après saponification du mélange par la potasse alcoolique, on épuise le résidu par l'eau, on évapore cette solution, et on oxyde la matière au creuset d'argent par du salpêtre mêlé d'un peu de carbonate de soude. Dans la matière qui a été fondue, les phosphates dus à l'oxydation du phosphore de la lécithine sont ensuite dosés par les procédés connus; on déduit de leur quantité le poids de lécithine sachant que 3,98 de phosphore répondent à 100 de cette substance.

En soustrayant du poids total de l'extrait éthéré sec les poids de la cholestérine et de la lécithine, on a celui des graisses proprement dites.

Si l'on voulait séparer les acides gras, il faudrait, après saponification par la potasse alcoolique et extraction de la cholestérine par l'éther, aciduler la liqueur par un acide; on précipite ainsi les acides gras qu'on sépare et examine par les méthodes usuelles.

Dosage de l'urée. — Le sang, ou son sérum, sont coagulés en les versant dans 5 fois leur volume d'alcool ordinaire faiblement acidulé d'acide acétique. On porte à l'ébullition, filtre et évapore les liqueurs alcooliques; le résidu est traité par de l'alcool fort; la solution alcoolique est à son tour évaporée, reprise par un peu d'eau,

(1) Voir *Compt. Rend.*, LXXXVIII, 1210

filtrée et précipitée par du nitrate mercurique. On lave le précipité à l'eau et finalement on le décompose par de l'hydrogène sulfuré qui met l'urée en liberté. Après avoir fait bouillir pour chasser H^2S, il ne reste plus qu'à doser l'urée par les méthodes habituelles.

Dosage de la glycose. — Deux procédés peuvent être employés : l'un rapide mais peu exact; l'autre plus long mais plus rigoureux.

1° On reçoit dans une capsule tarée contenant 25 gr. de sulfate de soude en cristaux non effleuris 25 gr. de sang. On chauffe le tout jusqu'à ce que le coagulum soit nettement noir. On ajoute alors de l'eau pour rétablir le poids primitif. On exprime le magma et dans la liqueur obtenue on dose le sucre par la liqueur cupropotassique. On sait que 25 gr. de sang ainsi traités donnent 40 c. c. du liquide analysé. Il est donc facile de calculer la teneur du sang en glycose quand on connaît en sucre la teneur de cette liqueur.

2° On reçoit 25 gr. de sang dans 150 à 200 c. c. d'eau bouillante et l'on acidule par l'acide acétique à 1 pour 1000. On sépare par filtration le coagulum, et on l'épuise par l'eau bouillante à plusieurs reprises. Toutes les eaux d'épuisement sont réunies, ramenées par évaporation à un petit volume et dosées quant à leur teneur en sucre. Ce dernier procédé donne d'excellents résultats [1].

Dosage de l'acide urique. — On le dose dans le sérum, après coagulation, comme on le ferait pour des urines. On peut évaporer le sérum à sec, laver le produit à l'alcool fort, faire bouillir le résidu avec de l'eau, concentrer cette solution, et y doser l'acide urique en le déplaçant par l'acide acétique, lavant et pesant. On peut encore aciduler faiblement ce sérum d'acide acétique et l'abandonner dans un verre où l'on a suspendu un fil de coton. L'acide urique se dépose peu à peu sur ce fil qui peut avoir été taré sec : sous le microscope on le voit recouvert de cristaux caractéristiques. Il est possible, suivant Garrod, de déceler par ce procédé $\frac{1}{65000}$ d'acide urique dans le sang.

D. — EXTRACTION ET DOSAGE DES GAZ DU SANG

Les gaz du sang s'extraient par le vide. Leur analyse se fait par les méthodes habituelles : la seule difficulté consiste à extraire ces gaz aussi rapidement que possible sans pertes ni modifications. On se sert généralement dans ce but de la pompe à mercure, imaginée et perfectionnée par Magnus, Hoppe-Seyler, Ludwig, Pflüger, etc. La légende de la p. 424 suffit pour en comprendre le jeu.

[1] On doit remarquer que l'on exprime ainsi en *glycose* la totalité des principes solubles qui, dans le sang, peuvent réduire le réactif cupro-potassique, ce qui peut conduire à des erreurs graves.

Le manuel opératoire le plus sûr nous paraît être celui que nous avons imaginé en 1875, et décrit au *Dictionnaire* de Wurtz (SANG, p. 1429).

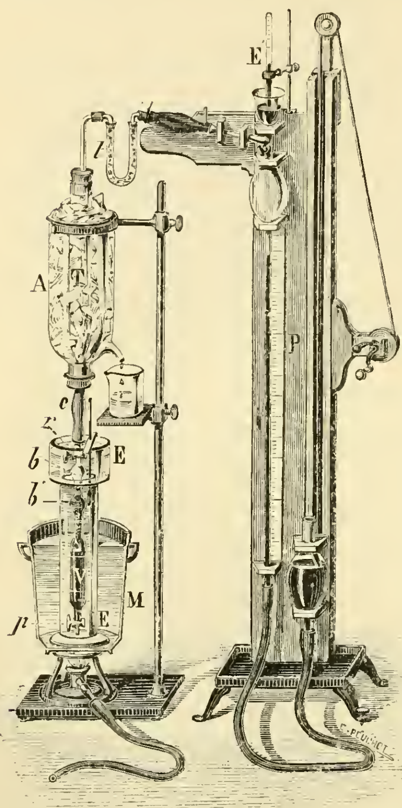


Fig. 65.
Appareil de A. Gautier pour extraire et doser les gaz du sang.

P, pompe à vide barométrique. Le mercure en s'écoulant dans la boule inférieure fait le vide dans la boule supérieure ; AM, appareil récepteur pour recevoir le sang ; il est terminé inférieurement par une pointe effilée et un robinet *p*, et porte à la partie supérieure deux boules *b* et *b'* et un robinet *r*. Le récepteur de sang V est dans cette figure suspendu par le caoutchouc *c* dans l'éprouvette pleine d'eau tiède EE, au-dessous de la chambre à refroidir T entourée de glace A. Le tube en U, *t*, à boules de verre imprégnées d'acide sulfurique, arrête la vapeur d'eau. E', tube où passent et sont mesurés les gaz extraits du sang et refoulés par la pompe.

Le récipient destiné à recevoir le sang se compose d'une large pipette de verre EE (fig. 65) de 300 c. c. de capacité environ, terminée par deux tubulures dont l'une, l'inférieure, est effilée. Cette pipette a deux robinets *p* et *r* ; ce dernier doit avoir une lumière assez large. On introduit dans cet appareil environ le 50e de son volume d'une solution d'oxalate neutre de potasse à 1 pour 100, en ayant soin de mesurer exactement ce volume, puis au moyen d'un bon caoutchouc à vide, l'on adapte le récipient à sang à un gros tube de verre vertical T, de 50 centimètres de long environ, placé dans un mélange A de glace et de sel et relié d'avance à la pompe à mercure P, par l'intermédiaire d'un tube *t*, plein de boules de verre mouillées d'acide sulfurique concentré. On fait d'abord le vide complet dans tout l'appareil, tous les robinets étant ouverts sauf *p*. L'on s'assure que l'appareil ne perd pas, et l'on adapte alors à l'extrémité de la pipette à sang V une canule de caoutchouc, ou de gomme flexible, exactement remplie de solution d'oxalate à 1 pour 100. Cette canule élastique est alors placée directement, avec les précautions et la double ligature d'usage, sur le vaisseau dont on veut extraire le sang. Tout étant prêt, on ouvre lentement le robinet *p* et le sang se précipite dans la pipette vide V. Quand elle est au tiers ou à moitié pleine, on ferme le robi-

net *p*, on détache la canule et l'on introduit rapidement la pipette, suspendue d'avance par son extrémité supérieure au tube T, dans une large éprouvette à pied EE remplie d'eau à 40°. Au moyen de la pompe à mercure P, on donne rapidement quelques coups de piston qui enlèvent tous les gaz du sang. On a eu le soin, avant d'adapter la pipette au refroidisseur T, de placer en *bb'*, entre les deux boules, une trace d'huile qui suffit pour briser la mousse de sang qui s'élève et permettre ainsi l'épuisement rapide et facile des gaz.

Si l'on a mesuré le volume de solution saline introduite au début dans la pipette à sang et celui qui remplissait la canule élastique, et si l'on mesure à la fin, après l'extraction des gaz, la totalité de la liqueur résiduelle, on a, par différence, le volume de sang mis en expérience. L'on doit, bien entendu, tenir compte dans le calcul de ce volume de l'eau condensée en *t* (tube qui doit être pesé avant et après l'expérience).

Ce mode opératoire présente de grands avantages. Le sang passe rapidement et *directement* des vaisseaux dans le vide, sans subir aucun contact avec l'air. Grâce à la promptitude de l'opération et à la liqueur d'oxalate, il ne se coagule jamais pendant l'extraction; celle-ci se fait à 37°-38°, très rapidement, car le volume de l'appareil à vide est petit. Après l'épuisement direct des gaz, il suffit de laisser plonger l'extrémité inférieure de la pompe réceptrice *rp* dans de l'eau bouillie acidulée d'acide tartrique et d'ouvrir légèrement le robinet *p* pour chasser tout l'acide carbonique qui restait combiné aux alcalis du sang. Deux ou trois nouveaux coups de pompe permettent de le recueillir à son tour ([1]).

Après avoir emmagasiné les gaz en E', on les analyse par les méthodes ordinaires ([2]).

E. — DIAGNOSE DU SANG; EXAMEN DES TACHES DE SANG

La recherche qualitative du sang frais se fait au microscope d'après une technique que nous ne saurions entièrement exposer ici, mais dont

([1]) Au lieu de la *pompe réceptrice* de sang que l'on vient de décrire, on peut se servir au besoin d'un flacon à deux tubulures où l'on a fait préalablement le vide complet et qu'on a d'avance réuni à la machine à mercure. On fait arriver directement le sang dans ce flacon, comme dans le cas précédent, grâce à une canule pleine d'eau oxalatée qu'on lie sur le vaisseau de l'animal.

([2]) Les chiffres relatifs à l'oxygène obtenu dans ces expériences sont généralement un peu trop faibles : 1° parce que durant les manipulations le sang consomme un peu de ce gaz (3 à 4^{cc} par heure pour 100^{gr} de sang, suivant *Schützenberger*) ; 2° parce que la décomposition de l'oxyhémoglobine dans le vide, même complet, n'est jamais tout à fait intégrale, 4 à 5 pour 100 de l'oxygène restant, même dans le vide et à 38° unis à l'hémoglobine. Si l'on chauffait le sang au-dessus de 40°, la quantité d'oxygène diminuerait encore, une partie servant alors à oxyder ses propres matériaux. Si l'on acidulait le sang avant de l'épuiser d'oxygène, une fraction sensible de ce dernier gaz disparaîtrait aussi, l'hémoglobine étant dans ces conditions partiellement transformée en hématine avec oxydation.

nous avons déjà parlé p. 364 et 371. Si les globules sont altérés, si le sang est ancien, s'il est mélangé aux urines, à des humeurs diverses, dilué d'eau, etc., l'examen spectroscopique des raies de l'hémoglobine oxygénée puis réduite donnera des renseignements précis.

Si la tache qu'il s'agit de reconnaître s'est séchée depuis des mois, des années, sur un tissu, sur un meuble, un parquet, etc., on fait macérer dans un petit tube avec un peu d'eau distillée ammoniacale, la partie de l'étoffe découpée, la raclure du meuble, du mur, de l'objet quel qu'il soit qu'on suppose taché de sang. Au bout de 24 heures on jette sur un filtre et l'on évapore à sec, sur un verre de montre, la solution ainsi obtenue est généralement d'un brun verdâtre. On ajoute au résidu un grain presque imperceptible de sel marin et 3 à 4 gouttes d'acide acétique cristallisable. On chauffe un instant le liquide vers 100°, puis on l'abandonne à l'évaporation à 60°. Si l'on a eu affaire à une tache de sang, on aperçoit au microscope, après dessiccation, les cristaux caractéristiques d'hémine représentés p. 371.

Dans le cas où la tache soumise à cet examen n'aurait donné qu'un résultat nul ou douteux, on la traitera par une goutte de lessive de soude; l'hématine, s'il y en a, se dissoudra dans ce réactif; on étendra d'eau, on filtrera, évaporera, saturera la liqueur par une goutte d'acide azotique et l'on chauffera modérément jusqu'à incinération. En reprenant les cendres par de l'acide chlorhydrique pur, on obtiendra une solution où le sel ferrique est facile à caractériser par le ferrocyanure ou le sulfocyanate de potassium; mais cette constatation est insuffisante pour caractériser le sang, le fer étant répandu un peu partout.

S'il s'agit de rechercher le sang dans un liquide qui n'en renferme qu'une trace, on ajoute à la liqueur un peu d'acétate de zinc, puis de tanin. Le précipité qui se forme entraîne toute la matière colorante : on le recueille, on le sèche et on le traite par de l'alcool acidulé d'acide acétique qui dissout l'hématine. On filtre, et sur le résidu on essaye la formation caractéristique des cristaux d'hémine.

TRENTE-QUATRIÈME LEÇON

LA LYMPHE.

Transsudé à travers les parois des capillaires les plus fins, une certaine quantité du plasma sanguin pénètre dans les espaces intercellulaires du tissu conjonctif et porte aux divers tissus une partie de ses globules blancs avec ses autres matériaux de réparation. A leur tour

les cellules dont sont composés les divers tissus laissent extravaser les produits de leur activité, produits en général cristallisables et aptes à l'exosmose. L'humeur provenant de ces deux origines pénètre dans un système de vaisseaux très fins, les capillaires lymphatiques, qui, après s'être réunis entre eux par anastomoses et avoir traversé un grand nombre de ganglions spéciaux, vont former deux troncs vasculaires principaux : le premier, le canal thoracique, réunit tous les vaisseaux lymphatiques de la partie sous-diaphragmatique du corps, de la moitié sus-diaphragmatique gauche et des viscères abdominaux; il va se jeter dans la veine sous-clavière gauche au confluent des jugulaires; le second, la grande veine lymphatique droite, réunit les lymphatiques de la partie susdiaphragmatique droite et s'abouche dans la veine sous-clavière droite.

Grâce à la circulation lymphatique, les matériaux alibiles du sang arrivent aux organes, et ceux-ci peuvent indirectement renvoyer au torrent circulatoire les produits de leur activité qui, suivant leur nature, vont être utilisés ailleurs ou excrétés à travers les reins puis rejetés au dehors.

Les ganglions lymphatiques qui se trouvent en grand nombre sur le trajet des petits vaisseaux lymphatiques ont une structure et un rôle que nous avons étudiés ailleurs. Ils contiennent une petite quantité de leucine, d'acide urique, peut-être de xanthine et de tyrosine, substances qui paraissent provenir surtout de l'activité des globules blancs. Ces ganglions s'imprègnent souvent d'un pigment brun ou noir probablement dérivé de l'altération de l'hémoglobine.

La quantité de lymphe versée dans le torrent circulatoire est extrêmement variable. Elle augmente ou diminue comme la pression du sang; elle croît surtout pendant la digestion intestinale; elle diminue pendant l'inanition. Les mouvements actifs ou passifs des membres en favorisent la circulation. Certaines substances dites lymphagogues, injectées en solution aqueuse dans les veines, augmentent considérablement la quantité de lymphe : parmi elles, il faut citer des substances cristallisables bien définies; le sucre, l'urée, le chlorure de sodium et d'autres sels; aussi bien que des substances mal définies, tels que les extraits aqueux de muscles d'écrevisses, de têtes et de corps de sangsues, d'anodontes, etc.

Les relations étroites existant entre la quantité de lymphe produite et la pression sanguine ont conduit à admettre que la lymphe est une sorte d'exsudation sanguine d'origine mécanique, conception combattue par Heidenhain et par Hamburger. Ces auteurs ne nient point l'importance de la pression du sang, mais ils font intervenir un second facteur, l'activité sécrétoire ou vitale des cellules épithéliales des capillaires sanguins. Starling, au contraire, interprétant et complétant,

dans une certaine mesure, les expériences de ses devanciers, s'est efforcé de démontrer que dans la production de la lymphe les variations de quantité de cette humeur ne dépendraient que de la pression sanguine et de la perméabilité osmotique des tissus pour chacun de ses principes.

Nous nous bornerons à étudier ici la lymphe proprement dite, celle qui coule à travers les lymphatiques généraux. La liqueur qui remplit les lymphatiques de l'intestin pendant la digestion, le *chyle*, sera examinée en parlant de cette dernière fonction.

On voit au microscope la lymphe formée, comme le sang, d'un plasma au sein duquel nagent des corpuscules figurés. Les plus nombreux sont les globules ou corpuscules lymphatiques, identiques aux globules blancs du sang. Leur nombre est plus grand à la sortie qu'à l'entrée des ganglions. On en compte en moyenne 8 000 par millimètre cube de lymphe. Quoique ces corpuscules semblent se produire dans les ganglions et glandes lymphoïdes, on croit qu'ils peuvent aussi se multiplier dans la lymphe et le sang, et provenir même des plasmatocytes du tissu cellulaire aptes à reprendre, dans certaines conditions, leur état embryonnaire primitif (*Ranvier*). Il existe encore dans la lymphe, surtout dans celle de la rate et du canal thoracique, des globules colorés plus petits que les hématies du sang (*hématoblastes de Hayem*). Enfin l'on y rencontre de très fines granulations de nature variable.

La lymphe est un liquide légèrement visqueux, quelquefois transparent et citrin avant son passage à travers les ganglions; d'autres fois légèrement opalescent ou même opaque, blanc jaunâtre ou un peu rosé (dans le canal thoracique et après la rate), suivant les organes d'où il sort. Son odeur varie avec l'espèce animale. Sa saveur est saline. Sa densité oscille de 1,015 et 1,045. La lymphe est alcaline, mais moins que le sang.

Extraite des vaisseaux, elle se coagule au bout de 5 à 20 minutes, mais toujours moins vite que le sang. Il se fait un caillot mou, blanchâtre, peu rétractile. A l'état humide, ce caillot représente de 4 à 45 dix-millièmes du poids de la lymphe.

Le sérum que laisse la coagulation de la lymphe est un liquide incolore transparent, montrant à l'examen microscopique quelques granulations graisseuses et des globules blancs en suspension. Sa composition le rapproche du sérum sanguin, mais il est plus pauvre que lui en substances protéiques. Il contient du sucre, quelquefois de l'urée, des matières extractives diverses, des substances minérales (sels de soude, de potasse, phosphates, carbonates, etc.).

Les graisses de la lymphe y existent, avons-nous dit, en proportions très variables: elles peuvent monter jusqu'à 30 pour 1000. Une partie est formée de glycérides neutres propres à l'espèce animale que l'on con-

sidère; d'autres consistent en savons à acides gras; d'autres ne sont pas de véritables graisses mais des corps de la famille des lécithines. Enfin, Dobroslavine a retiré du chyle, sinon de la lymphe, des matières grasses cristallisées paraissant appartenir à la famille des amines. L'une d'elles correspondait à la formule d'une amido-distéarine ([1]).

A. Wurtz découvrit l'urée dans la lymphe. Voici les proportions relatives de cette substance qu'il trouva dans 100 parties de sang, de lymphe et de chyle du même animal :

	Sang.	Lymphe.	Chyle.
Chien	0,009	0,016	»
Vache	0,019	0,019	0,019
Cheval	»	0,012	»
Taureau	»	0,021	0,019

La glycose existe dans la lymphe normale : 100 parties de lymphe de chien ont donné à Poiseuille et Lefort 0,166 de glycose. Chez la vache on a trouvé 0,098 de glycose pour 100 de lymphe.

La lymphe contient du glycogène en quantité mesurable : Dastre a trouvé dans la lymphe de la vache environ 0,01 pour 100 de glycogène.

Elle contient des gaz : 100 volumes de lymphe donnent de 35 à 45 volumes d'acide carbonique, de 1 à 2 volumes d'azote et seulement des traces d'oxygène.

Analyse de 1000 *parties de lymphe humaine.*

	Vaisseaux variq^s lymphatiques d'une femme ([1]).	Fistule du dos du pied ([2])	Fistule de la cuisse ([3])	Dilatation lymphatique du cordon ([4]).
Eau	934,8	969,3	987,7	957,6
Fibrine et corpuscules de la lymphe . . .	0,6	5,2	2,6	0,4
Substances albuminoïdes	42,8	4,3		34,7
Corps gras	9,2	2,6	0,03	»
Matières extractives. .	4,4	3,1	1,28	»
Glycose.	0,5	»	»	»
Chlorure de sodium. .	6,4	15,4	8,4	7,2
Lactate de sodium . .	»			
Phosphates alcalins . .	1,8			
Carbonates alcalins et sels divers.	»			
	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0

(1) Gubler et Quevenne. — (2) Marchand et Colberg. — (3) Hensen et Dähnhardt. — (4) Scherer.

([1]) *Bull. Soc. chim.*, XIV, 180.

Les $8^{gr},4$ de sels se rapportant à l'analyse (3) ci-dessus contenaient : $6^{gr},15$ de NaCl et $0^{gr},638$ de CO^2. Ce dernier était uni, en même temps que les acides SO^3 et P^2O^5 (=0,221) à 0,573 Na^2O et 0,496 K^2O. Dans la partie insoluble de ces sels on trouva P^2O^5 = 0,118 et CO^2 = 0,015, l'un et l'autre unis à CaO = 0,132 ; MgO = 0,011 ; Fe^2O^3 = 0,006.

La lymphe des animaux, mieux connue que la lymphe humaine, est assez facile à recueillir par la méthode des fistules. Voici d'après C. Schmidt quelques analyses comparatives de lymphe du canal cervical et de chyle provenant du canal thoracique d'un poulain nourri de foin. Pour 1000 parties, la lymphe donnait 44,8, et le chyle 32,6 de caillot pesé humide :

POUR 1000 CENT. CUBES de liqueur.	LIQUIDE COMPLET		SÉRUM (1000 parties)		CAILLOT (1000 parties)	
	Lymphe	Chyle	Lymphe	Chyle	Lymphe	Chyle
Eau	955,4	956,2	957,6	958,5	907,3	877,6
Parties solides. . . .	44,6	43,8	42,4	41,5	92,7	112,4
	LIQUIDE COMPLET		**SÉRUM (1000 parties)**		**CAILLOT (1000 parties)**	
Parties solides contenant :	Lymphe	Chyle	Lymphe	Chyle	Lymphe	Chyle
Fibrine.	2,2	1,3	»	»	48,7	38,9
Albumine.	35,0 (Albumine, Graisses, Matières extractives)	35,1 (Albumine, Graisses, Matières extractives)	32,0	31,6 (Albumine, Graisses, Matières extractives)	34,4 (Albumine, Graisses, Matières extractives)	67,8 (Albumine, Graisses, Matières extractives)
Graisses			1,2			
Matières extractives. .			1,8			
Sels minéraux . . .	7,47	7,49	7,36	7,55	9,66	5,46
contenant :						
Chlorure de sodium. .	5,07	5,84	5,65	5,95	6,07	2,30
Soude (Na^2O)	1,27	1,17	1,30	1,17	0,60	1,32
Potasse (K^2O)	0,16	0,13	0,11	0,11	1,07	0,70
Acide sulfurique (SO^3).	0,09	0,05	0,08	0,05	0,18	0,01
A. phosphorique (P^2O^5).	0,02	0,04	0,02	0,02	0,15	0,85
Phosphates terreux . .	0,26	0,25	0,20	0,25	1,59	0,28

Nous donnons encore ici les analyses de la lymphe et du chyle d'un taureau et d'une vache en pleine digestion, d'après A. Wurtz :

	TAUREAU		VACHE	
	Lymphe	Chyle	Lymphe	Chyle
Eau	938,9	929,7	955,4	951,2
Fibrine	2,0	1,9	2,2	2,8
Albumine	50,9	59,6	34,8	38,8
Graisses.	0,42	2,55	0,24	0,72
Sels	7,63	6,12	7,41	6,36

Si l'on compare au plasma du sang du même animal la composition de la lymphe, on constate donc que celle-ci contient moitié moins environ de matières protéiques y compris la fibrine; qu'elle est beaucoup plus riche en graisses; qu'elle dissout à peu près les mêmes quantités de sels que le plasma sanguin et dans les mêmes proportions.

TRENTE-CINQUIÈME LEÇON

SÉROSITÉS ET TRANSSUDATS. — MUCUS. — SYNOVIE.

SÉROSITÉS

On donne le nom de *sérosités* à des liquides albumineux, qui paraissent dériver de la transsudation d'une partie du plasma sanguin à travers les membranes séreuses telles que le péritoine, la plèvre, le péricarde. Chez l'homme et chez la plupart des animaux, elles ne se produisent à l'état normal qu'en quantité extrêmement petite : elles lubréfient les séreuses et en facilitent les glissements. A l'état pathologique, elles peuvent devenir très abondantes.

Chez le cheval, on trouve presque toujours dans les cavités péricardique et péritonéale saines une notable quantité de sérosités. Dans la première 20 centimètres cubes de liquide et plus; dans la cavité péritonéale 250 cent. cubes et même 500 centimètres cubes.

Les humeurs recueillies dans les cavités séreuses saines sont des liquides jaunes, presque incolores, à peine fluorescents, d'un goût fade, un peu visqueux, à réaction légèrement alcaline. Elles contiennent presque toujours des globules blancs, quelques cellules épithéliales empruntées aux séreuses correspondantes et souvent de fines lamelles de cholestérine.

Les sérosités laissent de 10 à 60 gr. de résidu sec par litre, principalement formé de substances albuminoïdes, sérumalbumine, sérumglobuline et fibrinogène.

Le rapport du poids de la sérumalbumine à la sérumglobuline des sérosités est très variable, mais ce rapport reste le même que dans le sang chez les malades :

	I. Rapport : *Sérine à globuline.*	II. Rapport : *Sérine à globuline.*
Sérum du sang	0,664	1,056
Liquide pleural	0,680	1,142
— d'ascite	0,686	1,122
— d'œdème	0,677	1,152

Les matières azotées des sérosités, moins importantes en poids que les substances protéiques, sont : l'urée, la créatine, l'acide urique, la tyrosine, la leucine, un peu de graisses et de cholestérine, enfin de 4 à 7 pour 1000 de sels minéraux identiques à ceux du plasma sanguin.

Les sérosités développées dans les séreuses enflammées se coagulent souvent spontanément lorsqu'elles sont retirées de la cavité close dans laquelle elles ont pris naissance : il se forme un coagulum constitué par une trame fibrineuse lâche et peu rétractile. Au contraire celles qui se sont développées dans les séreuses non enflammées ne se coagulent pas spontanément, mais elles se coagulent si on les additionne de sérum sanguin ou de sang défibriné.

Sérosité péricardique. — Elle existe souvent en assez grande quantité dans le péricarde pour qu'on ait pu l'examiner à l'état normal.

C'est un liquide citrin, légèrement visqueux, non filant, un peu alcalin. De toutes les sérosités, c'est la plus riche en fibrinogène; elle peut contenir de 2 à 3 pour 100 de matières protéiques (fibrinogène 0,1 à 0,26; sérine et sérumglobuline).

Voici quelques analyses de liquides péricardiques chez le cheval (*Friend*, I) et chez l'homme supplicié (*Gorup-Besanez*, II et III) :

	I. Cheval.	II. Homme.	III. Homme.
Eau	957,95	955,1	989,4
Fibrinogène	0,26	8,0	0,0
Sérumglobuline.	11,60	24,7	8,8
Sérumalbumine	13,98		
Matières extractives . . .	2,43	12,7	0,9
Sels minéraux	13,77	6,7	0,9

Chez les albuminuriques les matières protéiques peuvent s'élever dans la sérosité péricardique jusqu'à 35 pour 1000. La sérosité péricardique chez les diabétiques contient, comme leur sang, un excès de sucre.

Sérosité pleurale. — A l'état normal, elle est à peine sensible. C'est une humeur transparente, citrine, un peu visqueuse, très légèrement alcaline. A l'état pathologique, la sérosité des plèvres est toujours notablement alcaline; dans presque toutes les pleurésies aiguës, elle se prend, au sortir du thorax, en une gelée fibrineuse qu'on peut séparer après battage en versant le tout sur un tamis de soie. La fibrine augmente dans cette sérosité si l'état du malade s'améliore; elle reste faible ou nulle dans le cas contraire. En même temps que cette substance, il s'y précipite souvent des particules de cholestérine, des globules blancs, des granulations graisseuses et autres.

Après séparation de la fibrine, la sérosité des plèvres contient les substances albuminoïdes du sérum sanguin : sérumalbumine et sérumglobuline. Ces substances représentent de 3 à 5 pour 100 du poids de la sérosité.

Elles sont moins abondantes dans l'hydrothorax (1,5 à 2.5 pour 100).

Le rapport de la sérumalbumine à la sérumglobuline varie avec les malades; il est tantôt plus grand, tantôt plus petit que 1. La quantité de fibrinogène y dépasse rarement 0.5 pour 100 : cette substance augmente si l'inflammation est intense; elle manque, ou ne monte qu'à un taux très faible, dans les simples transsudats et dans l'hydrothorax.

Sérosités pleurales. (Analyses de Méhu rapportées à 1 litre.)

	PLEURÉSIES AIGUES			PLEURÉSIES CHRONIQUES		HYDROTHORAX par gêne circulatoire	
	Premier malade. Extrait 3280 gr. de sérosité	Même malade 9 j. après. Extrait 2380 gr. de sérosité	Autre malade. Extrait 1460 gr. de sérosité	Extrait 2800 gr. de liquide avec pus	Extrait 1210 gr. de liquide avec pus		
Eau	937,60	941,94	938,01	947,90	933,80	975,54	958,70
Mat. organiques.	54,40	50,01	53,84	43,40	58,20	15,56	32,30
Fibrine	0,09	0,40	1,18	0,00	0,00	0,11	0,19
Mat. minérales. .	8,00	8,05	8,15	8,70	8,00	8,90	9,00
Densité du liquide.	1,022	1,02	1,02	1,018	1,02	1,010	1,013

Sérosité péritonéale. — C'est un liquide clair, citrin, non visqueux, généralement non spontanément coagulable.

Dans l'*ascite*, la densité de ce liquide varie de 1,005 à 1,024. Sa couleur est jaune, verdâtre ou rougeâtre, son odeur fade, sa réaction alcaline ou neutre.

Il laisse par évaporation de 20 à 90 pour 1000 de résidu sec. Il contient de la sérine, de la sérumglobuline, du fibrinogène; parfois un peu de mucine ou de nucléo-albumine qui le rend filant. On y trouve de 0.74 à 4 pour 100 de substances protéiques. Elles sont surtout abondantes dans les cas où la séreuse est enflammée. La sérosité péritonéale contient du sucre : dans des cas de cirrhose du foie on en a dosé de 0,15 à 0,23 pour 100. Enfin on y a rencontré de l'allantoïne, de la cholestérine, de l'acide urique, de l'urée, de la xanthine, de la créatine, des globules de graisse, etc. Les matières minérales sont en grande partie composées de sel marin mêlé d'un peu de bicarbonate, phosphate et lactate sodiques.

Composition de la sérosité péritonéale pour 1000 parties.

	Ascite due à un cancer de l'ovaire — (*Drivon*)	Ascite due à une cirrhose du foie — (*Drivon*)	Ascite chez un albuminurique — (*Drivon*)	Ascite. Cirrhose du foie 1re ponction — (*Scherer*)	Ascite. Cirrh. du foie (même malade) 2e ponction — (*Scherer*)
Eau	946,50	978,20	978,00	984,50	982,53
Albumine	19,40	11,51			
Globuline	18,85	0,93	8,40	6,17	7,73
Mucine	0,95	1,05	»		
Graisse et cholestérine			1,00		
Matières extractives	1,25	0,14	2,00	1,25	1,84
Urée			1,20		
Sels solubles	5,52	8,20	8,00	8,46	8,13
— insolubles	7,53				
Densité	1,018	1,012	»	»	»

Pour une série de trente ascites, F. Hoffmann a trouvé dans ces humeurs du fibrinogène en quantité très petite; de la sérumalbumine et de la sérumglobuline dans un rapport très variable en chaque cas, mais sensiblement constant pour un même malade à qui l'on pratique des ponctions successives, et quoique la quantité totale des albuminoïdes puisse changer beaucoup dans l'intervalle de deux ponctions.

Les albuminoïdes augmentent s'il y a inflammation. D'après Rüneberg, les moyennes sont les suivantes pour quelques maladies étudiées :

	Albuminoïdes pour 100
Hydrémie et néphrite	0,03 à 0,40
Obstruction de la veine porte	0,37 à 2,68
Maladies du cœur et congestion rénale	0,84 à 2,30
Carcinome du péritoine	2,71 à 3,51

L'urée augmente dans le liquide de l'ascite lorsque les fonctions rénales s'accomplissent mal.

Les gaz retirés de ces humeurs, grâce au vide, étaient composés de : *acide carbonique combiné* 48cc,8; *acide carbonique libre* 95cc,2; *azote* 21cc,10; *oxygène* 0cc,14 par litre.

Sérosité de l'hydrocèle. — Cette humeur est sécrétée par la tunique vaginale. Elle possède les mêmes caractères généraux que la précédente. Elle est un peu visqueuse et ne se coagule jamais spontanément si elle ne renferme ni sang ni leucocytes. Le plus souvent elle est neutre.

Sa densité oscille de 1,016 à 1,022. Elle peut contenir de 10 à 60 gr. d'albumine et une notable proportion de fibrinogène. On y trouve

souvent de nombreuses paillettes de cholestérine, de l'acide succinique, une trace d'urée, des matières colorantes biliaires, de l'inosite, des gouttelettes de graisse ou du pus, quelquefois des hématies épanchées et altérées dont la matière colorante brunit la liqueur.

Les analyses suivantes sont empruntées à Drivon (I), A. Béchamp et Saint-Pierre (II et III) et Hammarsten (IV).

	I.	II. Liquide peu visqueux limpide neutre	III. Liquide peu visqueux jaune intense neutre	IV.
Eau	917,00	952,20	931,10	938,80
Albumine	52,10	20,68	38,40	35,94
Globuline		11,36	15,34	13,52
Mucine	»	0,40	0,93	»
Fibrinogène	»	»	»	0,59
Graisses	0,70	1,54	0,57	4,02
Cholestérine				
Autres matières extractives	6,40			
Sels solubles	8,30	13,86	8,21	9,26
— insolubles			5,45	
Densité	»	1,020	1,022	»

LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Cette humeur existe normalement dans les ventricules de l'encéphale, et autour de la moelle entre la pie-mère et l'arachnoïde. C'est un liquide alcalin, non spontanément coagulable, ne contenant pas de fibrinogène. Sa densité est de 1,005. Ses matières minérales sont plutôt celles du plasma musculaire que celles du plasma sanguin. On y trouve une trace de graisse, de cholestérine et quelquefois d'urée, ainsi qu'une matière qui réduit le réactif cupro-potassique et brunit par ébullition avec la potasse mais qui est infermentescible, qui n'exerce pas d'action sur la lumière polarisée et ne précipite pas la phénylhydrazine. On a reconnu que cette substance est de la *pyrocatéchine*. On en trouve de 0gr,002 à 0gr,116 dans 100 centimètres cubes de liqueur. On y rencontrerait aussi quelquefois du glucose d'après *Cl. Bernard* (?).

Le liquide céphalo-rachidien paraît avoir même composition dans l'hydrocéphalie qu'à l'état normal, il ne différerait que par sa quantité.

Si une inflammation survient, les matières protéiques du plasma, sérumglobuline et sérumalbumine, apparaissent ou augmentent. La liqueur est généralement claire et colorée en jaune par de la sérumlutéine que l'alcool est apte à dissoudre. Elle réduit le réactif cupropotassique.

Voici quelques analyses, dues à Ch. Robin, Marchand, Méhu et C. Schmidt :

	I.	II.	III.	IV.
Eau	987,00	986,54	989,02	984,60
Albumine	1,10	1,10	1,38	6,49
Graisses	0,09	0,05	0,40	
Cholestérine	0,21			
Extrait alcoolique et aqueux (moins les sels)	2,75	2,23		
Lactate de soude				
Chlorures potassique et sodique	6,14	7,87	9,20	8,92
Phosphates terreux	0,10	0,10		
Sulfates de potasse et de soude	0,20	0,11		
Sel ammoniac	»			

L'analyse III est celle d'un liquide qui s'écoulait goutte à goutte par l'oreille depuis 5 jours à la suite d'une fracture du crâne; il était assez alcalin; la chaleur ne le coagula que lorsqu'il eut été très légèrement acidulé d'acide acétique. Il ne contenait ni sucre ni urée. L'analyse IV correspond à un cas d'hydrocéphalie chronique.

LIQUIDE AMNIOTIQUE

Le liquide amniotique qui remplit l'œuf où nage le fœtus, clair dans les premiers mois, devient ensuite jaunâtre et trouble. Son odeur est fade, son goût salin. Sa densité varie de 1,002 à 1,030. Mis à l'abri de toute agitation, il donne un dépôt formé d'épithéliums, de globules graisseux et de mucus.

L'albumine y est assez abondante dans les premiers mois de la vie fœtale. On y trouve en outre de la glycose qui disparaît aussitôt que commence à se former le glycogène dans le foie (*Cl. Bernard*); quelquefois il y a de l'urée et de la créatine. Le sucre de lait et l'acide lactique y ont été signalés, mais on les a mis en doute. Un peu avant la naissance, une partie de ces matériaux solubles disparaît. D'après Majewski, la composition de cette liqueur est très variable. Ses matières minérales sont composées de sel marin, carbonates alcalins et acide carbonique libre, avec traces de sulfates et de phosphates.

M. Labruhe a publié 14 analyses complètes de cette liqueur chez la femme. Dans tous les cas, même dans le dernier, l'enfant était vivant et bien portant (Thèse de Paris, 1888). Tous les nombres du tableau suivant se rapportent à 1000 cent. cubes.

Analyses du liquide amniotique chez la femme d'après Labruhe.

	Femme de 35 ans à terme. (Extrait 2 litres de liquide)	Femme à terme. (Extrait 600 gr. de liquide)	Femme de 29 ans à terme. (Extrait 2 litres de liquide)	Femme de 25 ans. Grossesse de 6 mois. (Extrait 1150 cc. de liquide)	Femme de 31 ans. Grossesse de 8 mois. (Peu de liquide)	Femme de 35 ans. Grossesse de 8 mois. (6[e] *hydramnios*) [1]
Eau	987,30	988,65	989,25	984,60	987,75	981,60
Sérine	2,59	2,28	2,25	4,71	3,58	3,795
Mucine. Peptones et albumoses. Glucose.	1,604	1,070	1,211	2,04	0,862	2,02
Urée	0,45	0,52	0,386	0,16	0,322	0,25
Matières grasses	0,356	0,426	0,253	0,190	0,286	0,334
NaCl	6,071	5,226	5,22	6,59	5,65	5,263
PO^4Na^2H	1,621	1,724	1,43	1,709	1,55	1,737
Sulfates	traces	traces	traces	traces	traces	traces
Sels de CaO et de K^2O	néant	néant	néant	néant	néant	néant
Total des matières dissoutes par litre	12,70	11,35	10,75	15,40	12,25	13,40
Densité du liquide	1,007	1,006	1,006	1,005	1,006	1,005
Réaction —	alcaline	alcaline	alcaline	alcaline	alcaline	tr. alcal.

[1] Enfant vivant. Liquide de couleur verdâtre contenant une trace de biliverdine et des sels biliaires.

Voici, d'après Majewski, la composition de cette humeur chez le mouton et la vache. Les nombres sont rapportés à 100 parties de liqueur :

	Brebis		Vache
	5[e] semaine.	7[e] semaine.	12[e] semaine.
Eau	99,46	98,94	98,55
Matières organiques	0,10	0,685	0,88
— inorganiques	0,14	0,37	0,57
Albumine	0,105	0,125	0,097
Sucre	0,063	0,114	0,191
Urée	0,20	0,302	0,298
Acide phosphorique	»	0,008	0,051
— sulfurique	»	0,006	0,022

LIQUIDE ALLANTOÏDIEN

Le liquide qui remplit la vésicule allantoïdienne, durant les premiers mois de la vie fœtale, est en communication par l'ouraque avec la vessie du fœtus. A mesure que l'embryon se développe, cette humeur croît en quantité et devient plus consistante. Elle diminue au contraire dans

le second mois de la vie fœtale, alors que se développe le placenta et que disparaît la vésicule allantoïdienne.

Outre l'*allantoïne* $C^4H^6Az^4O^3$ déjà décrite (p. 194), on trouve dans cette humeur une albumine spéciale, des lactates alcalins, du chlorure de sodium, des phosphates et du sucre, au moins chez l'herbivore. Pendant que se développe le fœtus, l'albumine disparaît ; la liqueur devient gommeuse, jaunâtre ou rougeâtre, mais elle reste claire ; elle est toujours alcaline. Voici trois analyses dues à Majewski rapportées à 100 parties :

	Mouton		Vache
	5e semaine.	7e semaine.	12e semaine.
Eau	98,98	98,13	98,86
Matières organiques	0,65	1,20	2,34
— inorganiques	0,37	0,68	0,80
Albumine	»	»	»
Sucre	0,24	0,45	0,61
Urée	0,40	0,50	0,65
Acide phosphorique	0,005	0,356	0,022
— sulfurique	0,005	0,007	0,097

LIQUIDE HYDRO-OVARIQUE. — LIQUEUR DES KYSTES DE L'OVAIRE

Le liquide qui remplit la vésicule de de Graaf est mal connu. A l'état normal, il est limpide, alcalin, et renferme des matières albuminoïdes spéciales. Scherer en a donné l'analyse suivante :

Eau	991,4
Albumine	0,82
Matières extractives [1]	0,60
Sels minéraux	7,10

Le *liquide des kystes de l'ovaire* est généralement visqueux ou colloïde, alcalin, souvent coloré en brun, d'une densité de 1,010 à 1,038. Il contient une substance mucinoïde, du fibrinogène, de la sérine, probablement de la sérumglobuline, jamais de peptones. Nous y avons trouvé quelquefois une substance particulière très abondante, la colloïdine, qui n'est pas albuminoïde, mais se rapproche de la chitine (p. 157). L'ensemble des divers principes protéiques s'élève de 9 à 110 pour 1000. On y rencontre souvent des paillettes de cholestérine. Les matières minérales varient de 6 à 9, et le résidu fixe de 20 à 120 pour 1000.

[1] Plus de la moitié étaient des graisses.

LIQUIDE CHYLEUX EXTRAVASÉ

On connaît quelques cas où, par suite d'arrêt mécanique, (tubercules, cancer, etc.) ou de causes qui altèrent l'intégrité du canal thoracique, celui-ci se remplit d'un liquide chyleux qui peut même faire éclater le conduit et répandre cette liqueur dans le péritoine ou le péricarde. On l'extrait par ponction du canal thoracique. Voici trois analyses de liquides ainsi obtenus : la première est due à Hay (*tuberculose du péritoine*), la seconde à Guinochet (*cancer du péritoine*), la troisième à Hasebröck (*péricardite*). Elles sont rapportées à 1000 parties :

	I.	II.	III.
Eau	940,15	956,21	892,78
Matières protéiques	28,78	21,08	73,79
Graisses	10,30	9,48	20,48 (1)
Autres matières organiques	8,02	12,19	
Sucre	trace	0,00	»
Sels minéraux	9,95	1,60	9,34

TRANSSUDATS DIVERS

Quoique nous ne traitions pas systématiquement, dans cet Ouvrage, des produits pathologiques proprement dits, il peut être utile d'y trouver quelques renseignements sur les liquides de l'œdème, du pus, des vésicatoires, ne fût-ce que pour permettre de comparer leur composition à celle du plasma sanguin ou lymphatique, ainsi que des humeurs précédentes.

Les liquides transsudés à travers les épithéliums ou les tissus ne se produisent ni par simple filtration, ni par exosmose. En faisant passer du sérum sous pression à travers l'uretère, Hoppe-Seyler obtint les résultats suivants :

	Sérum avant son passage		Liquide transsudé	
Eau	941,05		953,4	
Résidu sec	59,00	*Rapport :* 1,06	46,6	*Rapport :* 1,12
Albumine	55,73		41,6	

Les différences s'accentuent encore si les liquides passent à travers des tissus qui les modifient grâce à leur activité propre.

Les sels minéraux avaient même poids dans les deux cas.

Sérosité de l'œdème du tissu cellulaire. — Ce liquide peut être constitué par une simple solution aqueuse des sels du sérum

[1] Plus de la moitié de ce poids était formé de corps gras.

sanguin, enrichis en chlorure de sodium et mélangés de 5 à 7 pour 1000 d'albumine; il peut contenir des globules de graisse. On y a signalé l'urée chez les albuminuriques. On n'y trouve pas de fibrine ou des traces seulement. Voici deux analyses de cette sérosité dans un cas où elle s'était infiltrée dans le tissu conjonctif de la peau de la jambe :

Eau	975,20	982,17
Albumine	5,42	3,64
Graisses, matières extractives, urée	3,76	5,19
Sels minéraux	15,62	9,00

Pour 1000 parties de sérosité, Halliburton a trouvé :

	I.	II.	III.
Fibrine	0,028	traces	traces
Sérumglobuline	—	1,39	1,91
Sérine	—	4,53	4,49

Ce liquide contiendrait toujours un peu de sucre réducteur.

Sérosités des vésicatoires, des bulles. — Le liquide des vésicatoires est jaune ambré, peu ou pas visqueux, rarement trouble, légèrement alcalin. Il est coagulable grâce au fibrinogène qu'il contient. Wurtz y a rencontré du sucre chez les diabétiques.

Les pustules de la variole, de l'ecthyma, de l'impétigo, contiennent un liquide alcalin faiblement fibrineux, de l'albumine coagulable, différentes matières albuminoïdes et des globules blancs très petits.

Pus. — C'est le liquide crémeux, plus ou moins épais, des abcès; il est blanc jaunâtre, opaque, riche en leucocytes en partie normaux, en partie altérés, ainsi qu'en globules gras et souvent en bactéries diverses. Lorsqu'on le laisse au repos, il se sépare en deux couches : l'une inférieure, épaisse, contient les globules figurés; l'autre, opalescente et filtrable, forme le sérum.

Hoppe-Seyler a trouvé dans 100 parties sèches de globules de pus :

	I.	II.
Matières albuminoïdes	13,762	67,369 (Matières albuminoïdes, Nucléine, Substances insolubles)
Nucléine	34,237	
Substances insolubles (membranes)	20,566	
Lécithine	14,383 (Lécithine et Graisses)	7,564
Graisses		7,500
Cholestérine	7,400	7,283
Matières extractives	4,433	10,284 (Matières extractives et Cérébrine)
Cérébrine	5,199	
Sels		

On y trouve aussi du glycogène (*Ranvier*; *Salomon*).

Les sels étaient composés pour 100 de globules secs de :

$NaCl = 0,435$; $(PO^4)^2Ca^3 = 0,205$; $(PO^4)^2Mg^3 = 0,115$; $(PO^4)Fe^2 = 0,106$; $PO^4 = 0,916$; sodium $= 0,068$; potassium, *traces*.

Les matières protéiques des globules blancs, qu'on a examinées lorsqu'on a fait l'étude des leucocytes du sang (p. 347 et 352), sont : l'hyaline, la globuline, la sérine, le ferment de la fibrine, enfin des peptones et diverses zymases peu connues parmi lesquelles l'invertine et probablement la pepsine. Il semble que le passage de certains de ces ferments dans le sang, au moment où se produisent les processus inflammatoires, devient la cause immédiate de la fièvre.

Le tableau suivant est emprunté au *Traité des humeurs* de Ch. Robin :

Composition du pus.

Eau	937,9	à	970,5
Matières protéiques	11,0	à	18,0
Lécithine	6,0	à	10,0
Corps gras et savons	10,0	à	19,0
Cholestérine	3,5	à	10,0
Séroline	1,0	à	8,3
Leucine, tyrosine, principes extractifs (1)	15,0	à	20,0
Sels à acides organiques	traces	à	1,0
Chlorure de sodium	3,11	à	4,7
Phosphate de soude	traces	à	2,2
Phosphates terreux et ammoniaco-magnésien	0,50	à	2,2
Sulfates et carbonates de soude et de potasse	1,87	à	3,1
Sels de fer et silice	0,16	à	0,96

Il n'y a dans le pus ni urée ni sucre, si ce n'est peut-être chez les diabétiques. Dans celui des abcès par congestion on a signalé de la gélatine, et même de la chondrine (?).

On a parlé ailleurs de la pyocyanine et de la pyoxanthose, pigments formés par les microbes qui colorent souvent le pus (p. 175).

MUCUS

Le mucus est produit par un grand nombre de cellules, mais surtout par les cellules épithéliales caliciformes des muqueuses. On le rencontre aussi dans le ciment interstitiel du derme et des fibrilles conjonctives d'un grand nombre d'organes. A la surface des muqueuses des épithéliums spéciaux (fig. 66) le sécrètent en se vidant de leur contenu. Il peut être plus ou moins abondant, plus ou moins granuleux à l'état pathologique. On rencontre le mucus, mêlé à d'autres produits de sécrétion, dans l'estomac, la bile, la vésicule biliaire, les crachats, la synovie, et les tumeurs nommées *myxomes*.

(1) *Nucléine, cérébrine, hyaline, xanthine, sarcine, adénine, guanine, choline, protamine, névrine.*

On peut le séparer des liqueurs qui le tiennent en semi-solution en le précipitant par un peu d'acide acétique. Il se présente alors sous forme d'une matière glaireuse épaisse, adhérente aux parois des vases, sur lesquelles elle s'écoule en filant. Le mucus ne filtre pas: il est extrêmement peu dialysable. Il ne possède ni odeur, ni saveur; il est légèrement alcalin. Une partie suffit à communiquer à 100 parties d'eau la propriété de filer. On a donné du mucus les analyses suivantes (*Quevenne*, *Wright* et *Nasse*):

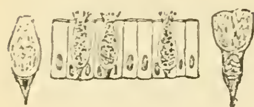


Fig. 66. — Épithélium à cellules mucigènes et cellules libres à mucus.

	Mucus de la vésicule du fiel	Crachats humains	
Mucine [1] avec traces d'autres matières albuminoïdes.	6,25	32,0	23,75
Substances extractives.	5,44	4,0	9,82
Graisses	»	»	2,82
Matières minérales (avec forte proportion de NaCl). .	3,31	5,0	8,02
Eau	985,0	956,0	955,52

Le mucus est souvent jaunâtre et troublé par des cellules épithéliales, des globules blancs, des granulations graisseuses, quelquefois par des paillettes de cholestérine. Il contient en partie dissoute, en partie en suspension, une substance gélatineuse et transparente, la mucine, que nous avons déjà étudiée, p. 128. Elle est accompagnée de 1 à 2 millièmes de matières organiques variables et de quelques substances minérales où prédomine le sel marin mêlé à une faible proportion de phosphates alcalins et alcalino-terreux, avec sulfates, carbonates, silicates, etc.

Le *mucus buccal* est transparent, épais, alcalin. Le *mucus stomacal* filant et grisâtre, bleuit le tournesol. Le *mucus* du petit et du gros intestin est alcalin, visqueux, trouble, adhésif, riche en granulations graisseuses et en globules muqueux. Le *mucus vésical*, qui forme un léger nuage dans les urines, se mélange au *mucus uréthral* tenace, semi-transparent, riche en épithéliums. Le *mucus du col* de l'utérus est visqueux, gélatiniforme, toujours alcalin. Le *mucus vaginal* est légèrement visqueux et acide; il est riche en cellules épithéliales pavimenteuses.

SYNOVIE

La synovie qui lubréfie les membranes articulaires synoviales est sécrétée, au moins en partie, par l'épithélium qui recouvre ces membranes. C'est une humeur visqueuse, filante, troublée par des débris de cellules et de noyaux. Sa couleur est jaunâtre, sa réaction alcaline.

(1) On a vu, (p. 129), que la mucine de la vésicule du fiel était très spéciale.

On trouve dans la synovie une substance analogue à la mucine, mais riche en phosphore, et qui paraîtrait se rapprocher des nucléo-albumines; une albumine particulière (*synovine*) qui communique à l'eau une extrême viscosité et que la chaleur et l'acide acétique coagulent (*gomme animale* de Landwehr); de fines granulations graisseuses, des sels divers. Chez l'homme ils consistent surtout en chlorure de sodium, traces de bicarbonates et sulfates alcalins, avec 1 à 1,7 pour 100 de phosphate de chaux, etc. La composition de la synovie n'est pas constante : sous l'influence des mouvements articulaires elle devient plus visqueuse, son albumine et sa mucine augmentent; elle s'appauvrit en sels minéraux comme l'indiquent les analyses suivantes dues à Frerichs (*Bœuf*) et à Hammarsten (*Homme*) :

			Synovie chez l'homme	
	Bœuf à l'étable	Bœuf en liberté	Synovite chronique	Synovite aiguë
Eau	969,90	948,54	947,19	933,70
Mucine	2,40	5,60	2,70	3,56
Albumine (synovine)	15,76	35,12	39,20	54,21
Graisses	0,62	0,76	4,96	3,50
Sels	11,32	9,98	8,65	8,53 [1]

Suivant Virchow, le liquide des gaines tendineuses et des bourses muqueuses aurait la même composition que la synovie articulaire.

TRENTE-SIXIÈME LEÇON

SÉCRÉTIONS CUTANÉES : MATIÈRE SÉBACÉE; CÉRUMEN; LARMES; SUEUR

MATIÈRE SÉBACÉE

Les glandes sébacées sont formées de petites alvéoles aboutissant à un canal commun qui s'ouvre dans le follicule pileux. Elles versent à la surface de la peau ou du poil une matière grasse produite par des épithéliums spéciaux qui finissent par se remplir de gouttelettes huileuses entre lesquelles s'aperçoit une sorte de stroma réticulé.

La matière sébacée est sécrétée par la rupture de ces alvéoles. Elle est onctueuse et s'épaissit encore à l'air. Sa composition varie avec les points de la peau ou des muqueuses. Elle contient de l'eau, des cellules adipeuses remplies de margarine, d'oléine, d'oléates et de margarates alcalins; des lamelles épithéliales, quelquefois des paillettes de choles-

[1]) Dont 6,26 de NaCl.

térine, souvent des principes odorants caractéristiques, des sels ammoniacaux, des chlorures alcalins et des phosphates, surtout terreux.

La matière sébacée fournie par la glande préputiale contient de 1 à 8 pour 100 de substances solubles dans l'éther. Voici quelques analyses :

	Kyste sébacé	Smegma du prépuce (homme)
Eau	317,0	»
Epithéliums et matières protéiques	617,5	56
Graisses, acides gras et sels ammoniacaux	41,6	528
Acides butyrique, valérique, caproïque	12,1	»
Extrait alcoolique	»	74
Extrait aqueux	»	61
Cendres	11,8	»
	(*Schmidt.*)	(*Lehmann.*)

CÉRUMEN

Les glandes cérumineuses du conduit auditif externe ont à peu près la structure des glandes sudoripares. Le produit de leur sécrétion, ou *cérumen*, est une substance onctueuse, jaunâtre, amère, formée de granulations et de gouttelettes de substances grasses mêlées d'un pigment brun clair, d'écailles épidermiques et de cellules épithéliales remplies de graisses. Le cérumen se ramollit dans l'eau et s'y dissout en partie. Dans l'alcool, 60 à 63 parties pour 100 entrent en solution : il reste un résidu brunâtre, une matière albuminoïde et du phosphate de chaux.

Voici des analyses de cérumen dues à Chevalier :

	Homme	Porc	Ane	Cheval	Mouton
Eau	10,0	10,1	12,5	3,9	10,3
Matières grasses	26,0	30,0	38,7	38,7	15,0
Corps solubles dans l'alcool	38,0	5,1	17,5	9,2	4,3
Corps solubles dans l'eau	14,0	17,9	16,3	20,4	19,4
Résidu insoluble	12,0	36,9	25,0	27,8	50,0

Chez l'homme, le bœuf, le mouton, le porc, la potasse domine dans les cendres de cette sécrétion ; chez le chien, c'est la chaux ; chez le cheval, la magnésie ; chez l'âne, la chaux et la magnésie.

LARMES

Les larmes sont sécrétées par des glandes en grappe qui ont à peu près la structure des glandes salivaires. Les cellules qui tapissent leurs culs-de-sac sont transparentes et légèrement grenues à l'état de repos ; elles deviennent opaques et plus granuleuses lors de la sécrétion.

On ne sait si le liquide qui s'écoule sans cesse pour lubréfier l'œil a la même composition que les larmes ordinaires. On a remarqué que

l'excitation du sympathique provoque des larmes troubles et alcalines, tandis que l'excitation du trijumeau fait couler des larmes limpides.

Les larmes forment un liquide alcalin, de saveur franchement salée. Au microscope on y découvre de rares cellules épithéliales et quelques globules muqueux. Elles laissent à l'évaporation environ 18 pour 1000 de résidu sec. Leurs substances organiques sont un peu de globuline et de mucine. Versées dans l'eau, elles donnent un précipité, des traces de graisse, et une petite proportion d'une matière azotée jaunâtre. Le sel marin forme la presque totalité de leurs substances minérales; il est mélangé de phosphates alcalins et de sels terreux.

Nous sommes redevables des analyses suivantes à Lerch et à Magaard :

Eau	982,0	981,2
Albuminoïdes avec trace de mucine et de graisses	5,0	14,6
Chlorure de sodium	13,0	4,2
Autres sels minéraux	0,2	

La mucine, les graisses et la matière azotée jaunâtre paraissent provenir des glandes de Meibomius.

SUEUR

La sueur est sécrétée par des glandes formées d'un tube qui, s'enroulant sur lui-même, constitue le glomérule sécréteur. Il a $0^{mm},04$ de diamètre environ, et forme comme un paquet intestinal microscopique. Il est placé dans la partie la plus profonde du derme. Son conduit, limité par une cuticule très mince, se termine à la surface cutanée par un petit orifice libre. Ces glandes sont en nombre très variable. On en compte plus de deux millions à la surface de la peau. Les cellules épithéliales de la partie enroulée du tube contiennent des granulations brunes qui disparaissent pendant la sécrétion et reparaissent ensuite.

Sueur normale. — La sueur est versée à la surface de la peau sous formes de gouttelettes que l'évaporation fait rapidement disparaître. Un adulte sécrète de 700 à 900 gr. de sueur par jour. Sous l'influence de la chaleur, de l'exercice, ou suivant des conditions individuelles, cette quantité peut dépasser 2 litres. Un homme qui boit abondamment, le corps placé, à l'exception de la tête, dans une étuve à 40° ou 50°, peut sécréter jusqu'à 6 et 8 litres de sueur par 24 heures.

On peut la recueillir de diverses manières. Favre plaçait son sujet tout entier, sauf la tête, dans une baignoire étamée, un peu inclinée et couverte, qu'on pouvait chauffer, par un jet de vapeur extérieur. Pour

recueillir la sueur de telle ou telle partie du corps, on l'entoure d'un manchon de verre ou d'un sac de caoutchouc à robinet et l'on recueille le liquide qui s'égoutte sous l'influence de l'élévation artificielle de la température, de l'exercice, de l'insolation, etc. De quelque façon qu'on l'ait obtenue, la sueur est toujours un peu troublée par des épithéliums et des gouttelettes de graisse qui proviennent des glandes sébacées et sudoripares. Filtrée, elle devient limpide.

La sueur normale est transparente, incolore, d'une odeur *sui generis* variable avec les divers points du corps et avec l'état de santé de l'individu. Sa saveur est saline, un peu âcre, dans la région de l'aisselle surtout. Sa densité est en moyenne de 1,004 à 1,005.

Sa réaction est généralement acide, sauf à l'aisselle et à l'aine. Suivant quelques-uns, cette acidité serait due aux sécrétions des glandes sébacées. Plusieurs auteurs affirment que la sueur serait alcaline, lorsque la peau a été au préalable parfaitement savonnée et purifiée. Hoppe-Seyler dit que la sueur est acide et qu'elle doit son acidité au phosphate acide de soude, mais Favre avait observé que la sueur qui coule abondamment et continuement est toujours alcaline.

La sueur constitue une solution très étendue de sels minéraux où domine le chlorure de sodium mêlé d'un peu de chlorure de potassium, de sels alcalins à acides organiques (*lactates* et *sudorates*), d'une trace d'urée, d'une très petite quantité de matières grasses et de substances odorantes formées surtout d'acides gras volatils.

Leclerc a trouvé constamment un peu d'albumine et d'urée dans les sueurs des chevaux [1]. Un cheval qui transpire seulement perd ainsi environ 1 gramme d'azote par jour; s'il travaille au trot, il perd sous cette forme $12^{gr},06$ d'azote, correspondant à 75 grammes d'albumine.

Voici des analyses de sueur; tous les nombres sont rapportés au litre :

Analyses de la sueur.

	Sueur par élévation de température (*Favre.*)	Sueur des membres (*Schöttin.*)	Sueur des membres (*Fünke.*)
Partie soluble dans l'eau :			
Chlorure de sodium	2,230	3,6	4,36
Chlorure de potassium . . .	0,244	»	
Sulfates alcalins	0,012	1,31	
Phosphates alcalins	traces		
Albuminoïdes	0,005	»	
Partie insoluble dans l'eau, soluble dans l'eau acidulée :			
Phosphates terreux	traces	0,39	

(1) *Comptes rendus*, CVII, 123. Le dépôt blanc qui reste sur le poil des chevaux après le travail est un mélange formé principalement d'albumine et de chlorures alcalins.

Analyses de la sueur (Suite).

Partie soluble dans l'alcool :			
Lactates alcalins	0,317	11,30	7,24 dont 1,55 d'urée.
Sudorates alcalins	1,562		
Urée	0,043		
Matières grasses	0,014		
Partie insoluble dans l'eau, même acidulée, et dans l'alcool :			
Épithéliums	traces	4,20	2,49
Eau	995,573	977,40	988,40

Il existe aussi dans la sueur du lactate de soude signalé par Favre. Elle contient sous cette forme 0gr,3 environ d'acide lactique par litre. L'acide *sudorique* ou *hydratique*, auquel le même auteur assigne la composition douteuse $C^{10}H^{16}Az^{2}O^{13}$, serait à l'état de sel sodique.

Dans la sueur non filtrée on rencontre des graisses neutres, surtout dans celles de l'aine et de l'aisselle. Ces corps, en partie solubles dans l'alcool, en partie dans l'éther, sont mélangés à une trace de matière colorante brune et de cholestérine.

D'après Favre, un adulte excrète par ses sueurs en 24 heures, 0gr,040 d'urée seulement; mais, suivant Fünke, cette excrétion arriverait à 1gr,55 par litre de sueur (ou 1gr,3, par jour) et pourrait s'élever, très exceptionnellement il est vrai, jusqu'à 10 grammes.

Les sels ammoniacaux n'existent pas normalement dans la sueur, mais ils ont été signalés dans quelques sueurs morbides.

Capranica a trouvé de la créatinine dans les sueurs d'un homme sain soumis aux bains de vapeur.

On y rencontre enfin de l'acide carbonique libre.

En somme, les matières minérales sont prépondérantes dans la sueur qui en élimine une quantité très sensible. Voici des nombres dus à Favre; ils se rapportent à l'analyse de 14 litres de sueur et d'urine recueillis en même temps chez un individu à l'état normal :

	Sueur.	Urines.
Chlorures	34,64	57,02
Sulfates	0,16	21,77
Phosphates	traces	5,38
Alcalis (comptés en soude)	4,18	2,49
Somme des matières organiques	22,92	139,65

La sueur est donc un mode puissant d'élimination des alcalis : pendant que 1 gramme d'alcalis passe dans les urines, il en est excrété 1gr,2 environ par la peau. On savait depuis longtemps que le suint, produit soluble de la sueur du mouton déposé sur sa laine, est très riche en carbo-

nate de potasse (la soude ne s'y trouve qu'en proportion très faible). Buisine[1] a publié une série de belles recherches sur le suint. Il a trouvé dans 100 parties de résidu sec de la sueur du mouton : 3,4 parties d'azote, 50 parties de matières minérales et 50 parties de matières organiques. Celles-ci contiennent de l'urée, partiellement transformée en carbonate d'ammoniaque, de l'hippurate de potassium, l'urate de la même base, du glycocolle, de la leucine et des corps homologues, de la tyrosine, une matière goudronneuse azotée. On y a aussi signalé de la cholestérine et de l'isocholestérine, $C^{26}H^{44}O$, fusible à 137°; enfin des acides gras qui, pour 100 parties de résidu sec se composent, d'après Buisine, de 7 p. d'acide acétique, 3p,6 d'acide propionique, 0p,8 d'acide butyrique, 0p,17 d'acide caproïque, 0p,8 d'acide valérique, 1p,6 d'acide benzoïque, 2p,5 d'acide lactique.

On trouve encore dans la sueur humaine les acides formique, oléique, stéarique, cérotique, succinique, oxalique, phénolsulfurique, scatolsulfurique ; des oxacides aromatiques rougissant le réactif de Millon ; enfin de la leucine, de la tyrosine et du carbonate d'ammoniaque.

Le salin de sueur humaine (résidu de la calcination de la sueur) avait la composition suivante pour 100 parties : carbonate de potasse, 31,82; sulfate de potasse, 11,76; chlorure de potassium, 16,02; chlorure de sodium, 38,54; pertes, 1,86 (*Cloëz*).

La sueur au début d'une sudation est toujours plus concentrée. Si la sueur continue, l'urée et les sels minéraux croissent un peu, tandis que diminuent les autres substances organiques (*Fünke*). L'acide lactique et les acides gras libres prédominent au début; la soude et les sels minéraux augmentent ensuite.

Les sueurs des diverses parties du corps sont différentes; celles de l'aisselle, de l'aine, des orteils, sont toujours alcalines, plus riches que les autres en matières minérales, en acides gras et en corps odorants. Cette odeur variable provient de bases spéciales, d'acides gras et odorants, et d'un produit volatil sulfuré d'odeur alliacée, qui paraît lui-même résulter du dédoublement microbien d'un corps sulfuré plus complexe. Enfin l'odeur fétide ou agréable de quelques sueurs tient aussi à l'acide butyrique et aux éthers butyrique, valérique, caproïque, etc., qu'elles contiennent. Ces dernières substances varient beaucoup même à l'état normal.

Dans 1 000 gr. de sueur des pieds, Fünke a trouvé 4 gr. de cendres et 13gr,7 de résidu fixe. Le même individu n'avait que 2gr,4 de substances minérales dans la sueur des bras qui contenait aussi relativement moins de potasse que celle des pieds, dans le rapport de 57 à 39.

Tout ce qui active la circulation ou appelle le sang à la peau, bains

(1) *Bull. scient. du Nord.* 1886. p. 326, 329 et 1887, p. 507.

chauds, frictions, chaleur extérieure, exercice, etc., augmente la sudation. L'alimentation animale l'exagère. Les agents psychiques provoquent une sudation anormale, froide, visqueuse, localisée, etc. En un mot, comme la salive, la sueur varie suivant l'incitant nerveux qui agit sur les glandes d'où elle provient.

Certaines matières odorantes, l'ail, l'assa-fœtida, le soufre et beaucoup de substances médicamenteuses se retrouvent dans la sueur; citons les iodures, l'alcool, le camphre, les huiles essentielles, le sulfate de quinine, les acides succinique, benzoïque, arsénieux, arsénique, le sublimé. L'acide hippurique y apparaît chez ceux qui font usage de baumes ou qui sont soumis au régime lacté.

Sueurs morbides. — Au cours des maladies, les sueurs subissent diverses altérations. Jaunes ou même rougeâtres dans l'ictère, elles peuvent se teinter en bleu dans certaines affections du système ganglionnaire ou du foie. Les sujets atteints de *chromhydrose* donnent des sueurs bleues ou rouges contenant des variétés de l'indigo. On peut y trouver aussi des produits microbiens spéciaux (sueurs rouges, noires, etc.).

Dans la chromhydrose, le pigment versé à la surface de la peau consiste souvent en une substance bleu noirâtre qui remplit, à l'état semi-liquide, les tubes et les follicules sudoripares. Il est formé de grains ardoisés d'un diamètre inférieur à $0^{mm},003$, insoluble dans les acides et l'ammoniaque. L'acide sulfurique le rend bleu foncé; l'acide azotique le décolore. Il contient du fer. On a observé que cette matière perd sa couleur par les réducteurs et se recolore par oxydation.

Dans le typhus des camps, l'urémie, la goutte, les sueurs deviennent franchement alcalines. Au contraire, chez les rhumatisants, les rachitiques, les scrofuleux, elles sont acidifiées par de l'acide urique ou lactique. La sueur reste acide dans la fièvre typhoïde. Toute sueur visqueuse est neutre ou alcaline.

L'albumine peut se montrer dans la sueur du rhumatisme aigu, l'acide urique dans celle des goutteux, l'acide lactique dans la fièvre puerpérale, la scrofulose. L'urée apparaît dans certaines sueurs morbides (urémie, choléra, empoisonnement par le phosphore, etc.) en si grande abondance quelquefois qu'elle cristallise à la surface de la peau. Les sels ammoniacaux ont été signalés dans la sueur des goutteux; la glycose, dans celle des diabétiques.

Les matières minérales augmenteraient dans les sueurs des arthritiques. Celles qui succèdent à un accès de goutte contiennent beaucoup de phosphates, et Garrod y a démontré la présence de l'oxalate de chaux.

TROISIÈME PARTIE

FONCTIONS GÉNÉRALES

Après avoir, dans cet Ouvrage, fait l'étude particulière et détaillée des divers principes immédiats, puis celle des tissus, humeurs et sécrétions qui composent les organes ou qui résultent de leur fonctionnement, nous allons dans cette *IIIe Partie* étudier les fonctions générales en vertu desquelles l'animal respire, digère, assimile et désassimile, se conserve et se reproduit, vit en un mot, grâce à l'ensemble harmonieux des actes physicochimiques, des fonctions dont il est le siège.

Nous étudierons successivement dans cette IIIe Partie :

La *respiration et la perspiration* ;

La *digestion* ;

La *désassimilation et l'urination* ;

La *reproduction*.

RESPIRATION. — PERSPIRATION

La respiration est l'acte par lequel les animaux et les plantes absorbent, au sein de l'atmosphère ou de l'eau, par leurs poumons ou par leurs branchies, l'oxygène nécessaire à leur fonctionnement, et se débarrassent en même temps des produits gazeux résiduaires dérivant de leur activité. La perspiration est un phénomène analogue, mais qui se passe à la surface de la peau. Elle complète, et chez les animaux inférieurs elle peut suppléer la respiration. Nous allons donc étudier ces deux fonctions successivement.

TRENTE-SEPTIÈME LEÇON

LA RESPIRATION, — MÉTHODES POUR ÉTUDIER LES PHÉNOMÈNES RESPIRATOIRES.

Le vertébré, l'insecte, le zoophyte, l'œuf et la graine elle-même *respirent* soit par des organes spéciaux, poumons, branchies ou trachées qui mettent indirectement le sang veineux en rapport avec le milieu gazeux ou le liquide oxygéné extérieur, soit directement par leurs tégu-

ments cutanés. Chez tous les animaux, la peau respire : elle absorbe et élimine directement les mêmes gaz que les poumons, mais par un autre mécanisme. Il ne sera question dans cette Leçon que de la *respiration pulmonaire* de beaucoup la plus importante.

Historique de nos connaissances sur la respiration. — Les anciens pensaient que la respiration n'avait d'autre effet que de rafraîchir le sang. C'est à Nicolas Le Fèvre (*Traité de chimie*, Paris 1660) que remonte la première idée de la nature des phénomènes respiratoires. Comme Jean Rey, Le Fèvre avait remarqué l'augmentation de poids des métaux lorsqu'on les calcine. Il attribua ce phénomène à la fixation d'un élément gazeux faisant partie de l'air et qu'il nomma *esprit universel*, puis appliquant cette conception à l'acte respiratoire de l'animal. « Dans la respiration, dit-il, l'air ne rafraischit pas seulement le sang, mais encore au moyen de *l'esprit universel* il subtilise et volatilise toutes les superfluités de ce liquide. » Quelques années après (1674), John Mayow montrait que l'air renferme un composé gazeux spécial, qu'il reconnut concourir à la production du nitre, et qu'il nomma *esprit nitro-aérien*, *esprit vital* ou *esprit de feu*. « Il ne *constitue, dit-il, qu'une partie* de l'air, *mais la plus active*, et sert à entretenir la combustion. » De la même façon qu'une flamme, faute de cet esprit aérien, s'éteint dans la cloche sous laquelle on l'emprisonne, de même l'air confiné perd par la respiration des animaux quelque chose de sa force élastique. « *Il faut croire*, ajoute Mayow, *que les animaux, tout comme le feu, enlèvent à l'air des particules de même genre.* » Mayow et son célèbre compatriote, l'anatomiste Willis, admirent que le sang en s'emparant de cet esprit de feu devient dès lors rutilant, et que, portant cet *esprit* aux muscles, il y détermine la production de la chaleur et de la force. Ces idées de Nicolas Le Fèvre et de J. Mayow constituaient, on le voit, cent ans déjà avant Lavoisier, la conception presque tout entière de la vérité. Le Fèvre et Mayow méconnurent toutefois l'échange gazeux qui se fait dans le poumon entre l'oxygène qu'ils avaient entrevu, sans l'isoler, et l'acide carbonique qui se forme, et, si Mayow eut l'intuition exacte de la vraie cause de la chaleur vitale, il ne put donner toutefois aucune démonstration de cette conception géniale. En 1707, J. Black reconnut la présence de l'acide carbonique dans l'air expiré. « Je me convainquis, dit-il, que le changement produit sur l'*air salubre* par l'acte de la respiration provient principalement, sinon uniquement, de la conversion d'une partie de cet air en *air fixe* (acide carbonique) » ; mais Black ignora comment se faisait cette conversion.

C'est à Lavoisier qu'était réservé d'établir sur des preuves définitives et inébranlables la grande vérité successivement entrevue, puis obscurcie,

oubliée même, grâce à la trop célèbre théorie du *phlogistique* de Stahl. En 1775, Lavoisier distingue les *corps élémentaires* et établit enfin la vraie composition de l'air; il donne la théorie complète de la combustion qu'il base sur l'observation préalable de la fixation de l'oxygène sur le phosphore, le soufre et les métaux, et sur l'analyse corrélative des produits formés et du résidu gazeux incomburant; puis, généralisant ses idées, il constate, comme Le Fèvre et J. Mayow, que dans la respiration il y a absorption par l'animal qui respire d'*une partie* de l'air ambiant, que cette partie est bien celle qu'absorbent l'étain et le mercure en se transformant en *chaux*; que, chez l'animal, il se fait, en même temps et proportionnellement à l'oxygène absorbé, des dégagements corrélatifs d'acide carbonique et de chaleur, phénomènes de tout point semblables à ceux de la combustion d'une bougie; il arrive enfin à cette conclusion que la respiration est une véritable *combustion du sang* auquel l'air fournit l'oxygène et le calorique et dont les produits complètement oxydés, l'acide carbonique et l'eau, s'échappent par les poumons. Dans un mémoire publié avec Laplace en 1780, Lavoisier démontre que la chaleur produite par un animal, en un temps donné, *est très approximativement la même que celle que fournirait une quantité de carbone égale à celle qui est contenue dans l'acide carbonique qu'expire cet animal dans le même temps*. Enfin, en 1785, il établit que tout l'oxygène absorbé dans le poumon ne se retrouve pas dans l'acide carbonique expiré, et qu'une portion de cet oxygène doit se transformer en eau dans l'économie.

Est-ce dans les poumons ou dans les capillaires sanguins que se fait la combustion du sang? Lavoisier hésite sur ce point, quoique la première opinion lui paraisse la plus probable. « La respiration, conclut ce grand esprit, n'est qu'une combustion lente de carbone et d'hydrogène qui est semblable, en tout, à celle qui s'opère dans une lampe ou dans une bougie allumée. Sous ce rapport les animaux qui respirent sont de véritables corps combustibles qui brûlent et se consument. »

Un peu après la mort à jamais déplorable de ce grand homme, Hassenfratz et Lagrange essayèrent d'établir, que c'est dans les capillaires que l'oxygène se transforme en acide carbonique. En 1799, H. Davy démontra que le sang contient de l'oxygène libre. En 1803, Spallanzani prouva que les grenouilles, les poissons, les jeunes mammifères, le tissu musculaire lui-même, plongés dans de l'hydrogène pur, continuent longtemps à exhaler de l'acide carbonique, et que c'est bien dans les tissus que se fait l'échange gazeux entre l'oxygène absorbé dans le poumon et l'acide carbonique résiduel des combustions intracellulaires. Enfin, en 1890, M. Berthelot est venu établir qu'une partie de la chaleur animale, un neuvième environ, se produit dans les poumons au moment de l'absorption de l'oxygène, donnant ainsi en partie raison à l'opinion de Lavoisier.

Tels sont les travaux qui ont établi définitivement cette proposition fondamentale : la respiration est un phénomène physico-chimique consistant dans l'absorption de l'oxygène par le sang qui traverse les poumons, et l'échange de ce gaz, au sein des tissus qu'il consume, contre une quantité correspondante d'acide carbonique et de vapeur d'eau qui s'exhalent par l'expiration pulmonaire et la perspiration.

Mais quel est le mécanisme de cette absorption d'oxygène et de cette exhalation de résidus inertes entièrement comburés? Comment se produit corrélativement la chaleur nécessaire aux actes de la vie? C'est ce que nous allons examiner.

Les poumons. — Chez les mammifères, les oiseaux et les reptiles, les poumons sont les organes de la respiration. Grâce au vide qui se fait dans la poitrine pendant l'inspiration, l'air pénètre dans les bronches jusqu'à leurs ramifications dernières, et remplit les renflements ou lobules qui les terminent. Ces lobules pulmonaires forment une série de culs-de-sac tout à fait semblables à ceux d'une glande en grappe. Chacun d'eux est traversé par les trabécules d'un tissu conjonctif mêlé de fibres musculaires lisses qui le divisent en vacuoles communiquant largement entre elles et recouvertes par un épithélium propre à noyau et protoplasma spécial. C'est à travers la mince membrane de revêtement de ces vacuoles que l'air entre en contact médiat avec le sang contenu dans les capillaires dont les délicates ramifications tapissent les vésicules et rampent autour des trabécules conjonctives qui les forment. La surface respiratoire est constituée par 17 à 1800 millions de ces culs-de-sac d'une superficie totale d'à peu près 200 mètres carrés. Chaque vésicule, grossièrement ovoïde ou cubique, reçoit de l'artère pulmonaire une anse principale qui s'épanouit sur les culs-de-sac et trabécules en un réseau serré de mailles capillaires qui recouvrent les trois quarts environ des surfaces vacuolaires.

Étant donnés les tissus qui le composent, nous devons donc trouver dans le poumon : des fibres musculaires lisses, du cartilage, de l'élastine, des glandes à mucus, de la mucine, de la kératine et autres substances épidermiques, de la nucléine, de la leucine, du protagon, enfin l'ensemble des matières du sang. C'est ce qu'établissent les recherches faites sur ce parenchyme. A côté de ces substances, on trouvede la leucine, mais pas de glycocolle, de la taurine, de l'acide urique, de la guanine, de l'inosite, des pigments. Chez le fœtus, et dans la pneumonie, le poumon contient du glycogène.

Il perd à la dessiccation 790 parties d'eau pour 1000 environ.

L'acide dit *pneumique* de Verdeil [1], auquel on a voulu faire jouer un

[1] *Compte rend.*, XXXIII, 604.

rôle dans l'élimination de l'acide carbonique, n'y existe pas à l'état libre ; le poumon étant alcalin à l'état frais, cet acide ne saurait, comme on l'avait autrefois prétendu, aider à la décomposition des bicarbonates du sang et au dégagement de l'acide carbonique. C'est un acide faible, cristallisable, à sels très solubles dans l'eau et dans l'alcool. Son étude mériterait d'être reprise.

Les cendres du poumon sont composées de phosphates alcalins, de chlorure de sodium et d'une grande proportion de fer.

Les glandes bronchiques sécrètent surtout de la mucine, et abandonnent des débris épithéliaux qui sont rejetés au dehors avec les crachats. Dès qu'il y a bronchite, on y trouve des globules blancs.

Le tissu conjonctif interstitiel des lobules, et les vésicules pulmonaires elles-mêmes sont tapissés chez l'adulte d'une matière noirâtre, formée de granulations ou de brins à angles vifs disposés en petits amas de 1 à 2 centièmes de millimètre. Melsens a reconnu que cette matière, inattaquable au chlore et aux alcalis, est surtout formée par du charbon provenant des poussières ambiantes et des fumées.

FONCTION RESPIRATOIRE

Quelles sont les quantités d'air nécessaires à la respiration normale chez les animaux? Quelles sont la proportion et la nature des gaz expirés?

Mesures des quantités d'air inspiré ou expiré. — Deux voies ont été suivies pour déterminer les quantités d'air inspiré et de gaz expirés : la méthode des mesures directes, et celle qui consiste à déduire le volume des gaz inspirés ou expirés de celui de l'oxygène disparu et de l'acide carbonique produit.

Le *spiromètre* de Hutchinson, modifié par Schnepf, est une sorte de gazomètre, qui recueille l'air expiré lorsqu'au moyen d'un embout, appliqué sur la bouche et le nez, le sujet verse dans l'instrument le produit d'une de ses inspirations. Mais l'on ne mesure ainsi qu'une seule inspiration, et dans des conditions anormales. Le *pneumatomètre* de Bonnet, et les compteurs dont se sont servis Richet et Hanriot dans un travail que nous aurons souvent l'occasion de citer, sont fondés sur le même principe que le compteur à gaz ordinaire. Ils mesurent la somme des volumes d'une série d'expirations normales et successives, et donnent ainsi le volume moyen de l'une d'elles.

Une *méthode indirecte* permet aussi de déterminer le volume de chaque inspiration ou expiration. Soit x ce volume ; la capacité de l'ensemble des vésicules pulmonaires restant la même après n inspirations et expirations, on admet que le volume x est le même pour une inspi-

ration ou pour une expiration, ce qui est à peu près exact. Si C est la quantité pondérable d'acide carbonique contenue dans le volume xn total des n expirations, et si c est la quantité d'acide carbonique d'une expiration, enfin si p est le poids d'acide carbonique contenu dans le volume x d'air d'une inspiration, l'on a :

$$C = xnc - xnp; \qquad \text{d'où} \qquad x = \frac{C}{n(c-p)}.$$

Or, C peut être exactement connu en absorbant l'acide carbonique total par la potasse ; c est égal à $\frac{C}{n}$, et p, connu d'avance pour l'air normal, est très petit. On possède donc tous les éléments qui permettent de calculer x. Il faut seulement dans ce calcul rapporter les volumes gazeux non à 0 degré, mais à la température du poumon et à la pression atmosphérique ambiante.

Par chacune de ces deux méthodes on a établi que nous inspirons ou rejetons en moyenne 500 centimètres cubes d'air par une inspiration ou expiration ordinaire. Mais le volume de la masse gazeuse totale qui pénètre dans le poumon d'un homme bien conformé, lorsqu'il fait une profonde inspiration, peut s'élever à près de 5 litres.

MÉTHODES POUR ÉTUDIER LES ÉCHANGES RESPIRATOIRES

Méthode des déterminations totales. — La détermination de la nature des gaz expirés offre de grandes difficultés. La méthode des *déterminations totales* dues à Lavoisier et Séguin, perfectionnée par Dulong, Despretz et surtout par V. Regnault et Reiset [1], permet seule d'arriver à une solution complète de cette délicate question.

Elle consiste à déterminer exactement dans une même expérience : 1° le volume d'air fourni à l'animal ; 2° celui de l'oxygène disparu ; 3° les poids d'acide carbonique et d'eau produits ; 4° s'il y a lieu, les variations de l'azote et l'apparition des autres gaz. Comme on le voit, on mesure ainsi, *directement, et à la fois, toutes les quantités qu'il importe de connaître.*

V. Regnault et Reiset se servaient de cloches de verre, de 45 à 50 litres de capacité, où ils plaçaient l'animal en observation. Plus tard, dans ses expériences personnelles, Reiset a opéré dans de grandes chambres en tôle rivée où pouvaient entrer des animaux de forte taille [2].

Dans les expériences classiques de Regnault et Reiset, la cloche A, mastiquée sur une platine de fonte DD′ (fig. 67-1), reçoit l'animal par une ouverture ménagée dans cette platine, ouverture qu'on ferme ensuite

[1] *Ann. Chim. phys.* (3), t. XXVI, p. 299 ; et t. LXIX, p. 129.
[2] Voir son beau mémoire (*Ann. chim. phys.*, 3e série, XXVI, 299).

hermétiquement (fig. 67-2). La cloche A est entourée d'un manchon BB′ rempli d'eau à température constante. La tubulure *f* de la cloche A porte

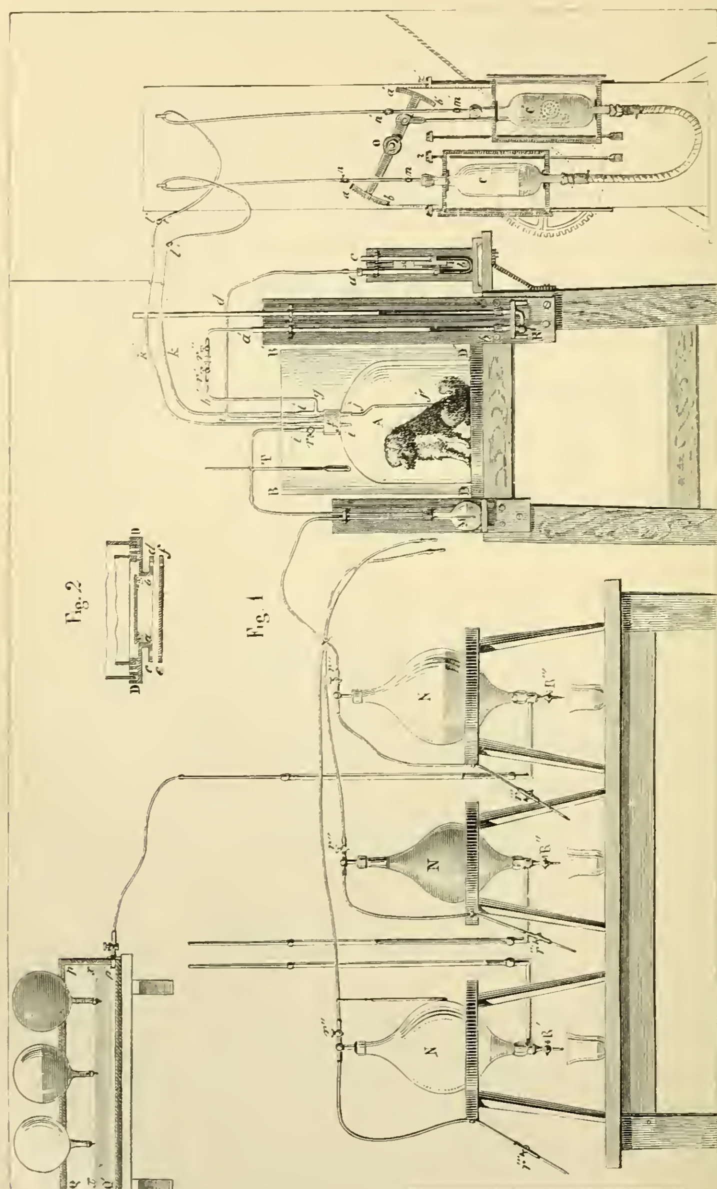


Fig. 67. — Appareil de V. Regnault et Reiset pour l'étude de la respiration. (*Fig.* 1, appareil général. — *Fig.* 2, mode d'obturation de la cloche.)

divers ajutages : deux tubes *ikln* et *i′k′l′n′* par lesquels la cloche communique avec l'appareil *cc′* condenseur de CO^2; une tubulure *r* sert à

introduire de l'oxygène; une quatrième *eda* fait communiquer la cloche avec un manomètre *abc*.

L'appareil condenseur d'acide carbonique consiste en deux vases *cc'* à lessive de potasse réunis par le bas grâce à un tube flexible, et communiquant avec la cloche A par de longs tubes en caoutchouc *nkl*, *n'k'l'*. Le balancier O abaisse et élève successivement les vases à potasse *c* et *c'* aspirant l'air chargé des produits respiratoires de la cloche et restituant à l'animal ce même air après l'avoir privé d'acide carbonique.

En même temps que l'oxygène de la cloche A est transformé, grâce à la respiration de l'animal, en acide carbonique qu'absorbe la potasse en *cc'*, un vide partiel tend à se faire dans cette cloche. Trois ballons N à double tubulure, et remplis d'oxygène, communiquent avec la cloche A. Il suffit de laisser couler une solution de chlorure de calcium du réservoir supérieur, Q *p* Q' *p'* dans l'un des ballons N, communiquant avec la cloche A par l'intermédiaire du petit ballon M, pour que l'oxygène de A soit remplacé à mesure qu'il disparaît par la respiration et le jeu des pipettes à potasse *c* et *c'*. Le niveau *xx'* du réservoir Q*p* étant rendu constant fait que cet écoulement d'oxygène a lieu dès que la pression diminue un peu en A. L'azote de l'air initial restant dans l'appareil, et l'acide carbonique étant sans cesse remplacé par l'oxygène, on voit que l'animal respire toujours sensiblement de l'air normal.

Le mécanisme destiné à *la prise de gaz* à faire à un moment donné est en *g'r'r''a'*R*dac*. Cette partie de l'appareil est d'abord remplie de mercure. Si l'on ouvre le robinet R et si, lorsqu'un volume donné de mercure s'est écoulé, l'on ferme ce robinet ainsi que *r''*, on retire de la cloche A, par cette manœuvre, une quantité déterminée de gaz qu'on peut analyser.

Pour les *calculs*, soit V le volume en litres de l'air au début de l'expérience (on le conclut du volume de la cloche A et de ses accessoires, déduction faite du volume de l'animal et des aliments introduits avec lui); soit H la force élastique de l'air de la cloche; soit *t* sa température, *f* la tension de la vapeur d'eau (l'air de la cloche est généralement saturé au début et à la fin de l'expérience). Le poids p_0 d'oxygène que renferme la cloche est au début :

$$p_0 = 0,2095 \times 1^{gr},4298 \times V \frac{H - f}{(1 + 0,00367\,t)\,760} \quad (^1);$$

le poids de l'azote est :

$$p'_0 = 0,7905 \times 1^{gr},2562 \times V \frac{H - f}{(1 + 0,00367\,t)\,760}.$$

(1) La pression de l'oxygène n'est pas H. L'air contenant 0,2095 d'oxygène, la pression de ce gaz oxygène est H × 0,2095. — De même l'air contenant pour 100 vol. 79,05 d'azote ou 0,7905 pour 1 volume, la pression de l'azote est H × 0,7905. Le volume V est exprimé en litres dans ces équations.

A la fin de l'expérience on s'arrangeait pour que, H et t étant les mêmes qu'au début, V et f restassent aussi invariables.

Supposons que l'analyse du gaz de la cloche A, pris à la fin de l'expérience au moyen du jeu de l'appareil à eudiomètre $r''bRb'$, ait montré qu'il renferme en volume $\frac{1}{c}$ d'acide carbonique, $\frac{1}{b}$ d'oxygène, et $\frac{1}{a}$ d'azote (en négligeant pour le moment une trace de gaz divers hydrogènes et hydrogènes carbonés), nous aurons pour le poids de l'acide carbonique contenu dans le volume V de la cloche :

$$p'' = \frac{1}{c} \times 1^{gr},9774 \times V \times \frac{H - f}{(1 + 0,00367\,t)\,760};$$

pour le poids de l'oxygène :

$$P' = \frac{1}{b} \times 1^{gr},4298 \times V \times \frac{H - f}{(1 + 0,00367\,t)\,760};$$

pour le poids de l'azote .

$$P'_1 = \frac{1}{a} \times 1^{gr},2562 \times V \times \frac{H - f}{(1 + 0,00367\,t)\,760}.$$

Le *poids de l'oxygène total consommé* est donc égal à $p_0 - P' + P$ valeur dont tous les termes sont connus; car P, poids d'oxygène emprunté aux ballons N, est mesuré très exactement par le poids du liquide introduit en N.

Le *poids de l'acide carbonique total* est $p'' + Q$. Le poids Q est celui de l'acide carbonique absorbé dans les pipettes cc' poids que l'on déterminait exactement par une analyse alcalimétrique.

Le *poids de l'azote* exhalé ou absorbé est $P'_1 - p'_0$.

Le *poids de l'eau* formée n'a généralement pas été dosé dans ces expériences. Pour l'apprécier on s'arrangeait de façon que la cloche A fût saturée d'humidité au début et à la fin de l'expérience; on pouvait dès lors déduire approximativement la quantité d'eau formée du poids dont avait augmenté la liqueur des pipettes à potasse cc', déduction faite de celui de l'acide carbonique absorbé.

L'expérience durait quelquefois plusieurs jours sans que le sujet parût en souffrir, et c'est *la totalité* de l'acide carbonique produit, de l'oxygène absorbé et de l'azote exhalé ou disparu qu'on mesurait à la fin. Aussi ces déterminations présentent-elles les plus sérieuses garanties, étant donnée surtout l'habileté des expérimentateurs.

Il faut cependant remarquer qu'en opérant comme ils l'ont fait Regnault et Reiset ont étudié l'ensemble des échanges gazeux qui s'opèrent à la fois par la peau, le tube digestif et le poumon. Cette objection

paraîtrait assez grave si les recherches accessoires des mêmes auteurs n'avaient établi que les résultats obtenus ne sont pas sensiblement modifiés lorsqu'on élimine au fur et à mesure les produits perspirés ou les gaz intestinaux. Il faut observer cependant que cette remarque, valable pour l'acide carbonique et l'oxygène expirés ou inspirés, s'applique moins bien à l'azote qui, sous un faible volume, subit toutes les variations dues aux causes d'erreur indiquées.

Méthode des déterminations partielles. — Dans cette méthode, on ne dose plus les quantités totales d'air (O + Az) fournies au sujet en expérience; on mesure seulement le volume des gaz qui *sortent de l'appareil respiratoire* et l'on en fait des prises successives que l'on analyse : de ces données l'on déduit l'acide carbonique produit et l'on calcule la quantité d'oxygène absorbée dans le même temps.

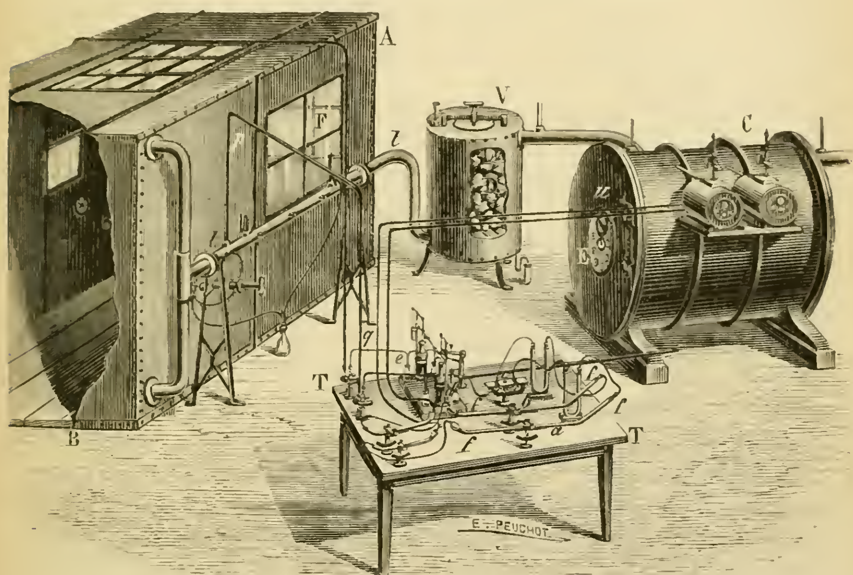


Fig. 68. — Appareil à respiration de Pettenkoffer et Voit.

Voici comment ont opéré Pettenkoffer et Voit par cette *méthode des déterminations partielles* dans leur beau travail sur la nutrition. L'homme ou l'animal respire librement dans une chambre de tôle AB close et en partie vitrée, de 3 à 12 mètres cubes de capacité, assez grande pour qu'il puisse s'y tenir à l'aise et faire quelques mouvements (fig. 68). L'air y arrive par une ouverture placée dans le bas, et grâce à un appareil aspirateur formé de deux sortes de gazomètres qui s'élèvent et s'abaissent successivement et régulièrement et qu'on n'a pas

représentés ici. On ne mesure pas l'air qui entre dans la chambre AB. Les gaz en sortent par le tube *tt* en haut et en bas, grâce aux *aspirateurs* ci-dessus ; ils barbotent d'abord dans un vase intermédiaire V rempli de ponce humide; ils sont mesurés ensuite en traversant le compteur à gaz C d'où ils passent aux *aspirateurs* et sont rejetés ([1]).

Pour faire une observation, on fait autant de prises d'air qu'il est nécessaire au sortir de la chambre respiratoire AB (on analysait 5 litres environ sur 25 mille). Pour cela le tube de dérivation *pq* est branché sur le gros tube de sortie *tt*. Un petit aspirateur spécial pompe cet air et lui fait traverser des appareils *e* propres à absorber l'eau, puis un tube *f* rempli d'eau de baryte et destiné à arrêter l'acide carbonique. Au sortir de ce petit appareil supplémentaire destiné à l'analyse des gaz (il est posé en avant de notre figure sur la table TT), les gaz se rendent par *i* dans un petit compteur spécial qui les mesure. On connaît donc le rapport des volumes de la prise de gaz au volume total qui a circulé dans l'appareil, et l'on peut rapporter tous les calculs à ce dernier volume ([2]).

Le dosage de l'eau produite se fait par la pesée ; celui de l'acide carbonique par un dosage alcalimétrique au moyen d'acide oxalique titré.

Pour le dosage de l'hydrogène et des hydrocarbures qui se forment, une prise d'air emprunté à la chambre respiratoire est poussée à travers un petit tube rempli d'éponge de platine portée au rouge où l'oxygène brûle les hydrocarbures. Une même quantité de gaz pris au même point de l'appareil est obligée de passer dans un autre tube semblable, mais froid : la différence entre les poids d'eau et d'acide carbonique recueillis dans les deux cas permet de calculer les quantités d'hydrogène et de carbone combustibles contenues dans l'air vicié par la respiration, la perspiration ou l'émission des gaz intestinaux.

Pettenkoffer et Voit ont contrôlé leur méthode en brûlant dans leur appareil soit des bougies de composition et de poids connus, soit de l'alcool. L'acide carbonique produit a pu être retrouvé tout entier à un demi pour 100 près. L'eau recueillie était en déficit de 1,5 pour 100, résultat dû à l'hygrométricité des parois de la chambre.

Quoique les belles recherches des deux savants de Munich soient des plus complètes et des mieux conduites, il est dans leur méthode diverses causes d'erreur qu'il convient de relever.

([1]) Pour la mesure de ce volume, il est nécessaire de tenir compte dans les calculs de la température, de la pression et de l'état hygrométrique de l'air.

([2]) Un second petit aspirateur semblable au premier entraîne en même temps l'air ambiant pris par le tube p' près de son entrée dans la chambre respiratoire et le fait aussi passer à travers des exsicateurs e' et des tubes à eau de baryte f', qui permettent de tenir compte, dans les calculs, de l'humidité et de l'acide carbonique de l'air ambiant avant son entrée dans la chambre respiratoire.

Comme dans les recherches de Regnault et Reiset, c'est l'ensemble des échanges gazeux des poumons, de la peau et de l'intestin que leurs expériences nous font connaître et non les simples échanges pulmonaires.

Le volume d'air qui a traversé la chambre respiratoire est calculé à sa sortie seulement, c'est-à-dire alors qu'il a subi une diminution sensible par la disparition de l'oxygène transformé en eau ou de celui qui s'est fixé dans les tissus.

L'oxygène absorbé est calculé indirectement par différence ; son appréciation est passible de l'ensemble de toutes les indéterminations théoriques ou effectives ; elle repose sur cette hypothèse que, durant l'expérience, les tissus de l'animal ne changent pas de composition.

Le volume d'air qui traverse l'appareil est à celui que l'on extrait pour l'analyse dans le rapport de 4000 à 1 environ. Toutes les erreurs commises sont donc multipliées par 4000.

Les variations de l'azote ne sauraient être indiqués par cette méthode.

Le dosage de l'hydrogène et des hydrogènes carbonés (quantités toujours très faibles) est grevé des erreurs d'appréciation des poids d'eau et d'acide carbonique d'un volume égal d'air ambiant et l'erreur totale se multiplie, comme toutes les autres, par 4000 environ.

Malgré ces causes d'incertitude, le beau travail de Pettenkoffer et Voit a fait date dans l'histoire de l'étude des phénomènes respiratoires et nutritifs. Nous en donnerons plus loin les intéressants résultats.

Dans une série plus récente de recherches sur la respiration, MM. Richet et Hanriot ont opéré par une autre méthode (1) :

L'air inspiré traverse un compteur à gaz A, destiné à mesurer son volume ; il arrive au sujet par un masque de caoutchouc, ou par un embout appliqué hermétiquement à la partie interne et externe des lèvres, le nez étant parfaitement clos. Grâce au jeu de soupapes à eau très mobiles, l'air expiré est rejeté à travers un second compteur B, passe dans une longue et large colonne creuse en cristal, de $1^{m},50$ de haut, pleine de fragments de verre sur lesquels s'écoule lentement une pluie de lessive de potasse qui absorbe tout l'acide carbonique ; enfin les gaz ainsi lavés arrivent à un troisième compteur C. Il est clair que, si les compteurs fonctionnent avec perfection, la différence entre les volumes indiqués en A et C mesure la somme des gaz *oxygène* et *azote* disparus (2) ; au contraire, la différence entre les volumes mesurés en B et C indique le volume d'acide carbonique absorbé par la colonne à po-

(1) Voir leur mémoire complet dans les *Ann. chim. phys.* (6), t. II, avril 1891.

(2) On sait que les quantités d'azote absorbé ou exhalé durant la respiration sont presque nulles, de sorte, qu'en fait, la différence A — C, indiquée par le compteur, donne, dans ces expériences, la quantité d'oxygène disparu.

tasse, et, par conséquent, le volume d'acide carbonique produit (¹), si l'on en déduit les 3,5 dix millièmes existant dans le volume d'air qui a passé à travers le premier compteur A.

Dans les trois compteurs A, B, C, les gaz étaient mesurés saturés de vapeur d'eau et à la même température. L'eau du compteur B était d'avance chargée d'air contenant 4,5 pour 100 d'acide carbonique, c'est-à-dire à la tension en acide carbonique de l'air expiré.

Grâce à cet ingénieux système, dont l'exactitude est proportionnelle à la perfection des compteurs employés (et c'est là le point délicat), la marche de l'expérience s'inscrit au fur et à mesure sur les cadrans de l'appareil de telle sorte que les variations successives de chacun des gaz absorbés ou rejetés peuvent être représentées chacune par une courbe spéciale.

Ce mode opératoire a l'avantage de donner des mesures continues (²).

Méthode indirecte. — Une dernière méthode a été appliquée avec succès à l'étude des lois de la respiration et à l'examen de la nutrition générale. Elle est due à Boussingault (³).

Un animal est nourri avec des aliments analysés et pesés, fournis en quantités telles qu'il ne change pas de poids. On recueille et soumet exactement à l'analyse la totalité de ses excréments et sécrétions. La différence entre les poids de carbone, d'hydrogène et d'azote des aliments et des excrétions, donne tout le carbone et tout l'hydrogène (à l'état d'eau) exhalés par les poumons et la peau, ainsi que l'azote absorbé ou rejeté par ces deux voies dans le même temps.

Cette méthode permet de calculer exactement les quantités d'oxygène, et surtout d'azote, absorbées ou excrétées en un temps donné. Elle se prête à l'étude, indirecte il est vrai, des phénomènes respiratoires et nutritifs non plus durant 24 ou 48 heures, mais pendant des mois; elle donne ainsi le moyen d'apprécier les plus petites variations qui en s'accumulant deviennent sensibles. Mais elle ne fournit de résultats rigoureux que si l'animal conserve le même poids, et garde la même composition à la fin et au commencement de l'expérience.

(¹) On doit tenir compte ici, comme l'ont fait les auteurs, du petit volume d'acide carbonique absorbé par l'eau du compteur B; l'on ne procède du reste dans ces recherches qu'en prolongeant longtemps les expériences, ce qui annule en général ces petites causes d'erreur.

(²) Voir encore *Compt. rend.*, CVI, 380, la description d'un autre appareil pour l'étude de la respiration, par MM. Jolyet, Bergonié et Sigalas, et surtout celui de M. de Saint-Martin.

Voir la description de l'appareil de Sonden et Tigerstedt (*Skand*, *Arch. f. Physiol.*, 1895). Consulter aussi les travaux déjà anciens d'Andral et Gavarret, sur le dosage de l'acide carbonique exhalé (*Ann. Chim. phys.* (3), t. VIII, p. 129).

(³) *Ann. Chim. phys.* (2) LXXI, 113; — (3) XI, 433; et (3) XXV, 129.

TRENTE-HUITIÈME LEÇON

QUANTITÉ ET COMPOSITION DES GAZ INSPIRÉS ET EXPIRÉS. — LOIS DES ÉCHANGES GAZEUX DANS LE POUMON.

Quantité d'air inspiré ou expiré. — Lorsqu'on fait une inspiration profonde, puis une expiration aussi complète que possible, on chasse du poumon un certain volume de gaz, qui mesure ce qu'on nomme la *capacité vitale* du poumon. Mais, quelque prolongée que soit l'expiration, il reste dans les vésicules pulmonaires un peu de gaz qu'on ne peut en expulser, c'est le *résidu respiratoire*. Chez un adulte de taille moyenne, la capacité vitale est de 3600 centimètres cubes environ; le résidu respiratoire est de 1 100 à 1 150 centimètres cubes. Les poumons ont donc un volume total de 4750 centimètres cubes chez un homme ordinaire ([1]).

On a calculé que, pour un adulte de 30 à 35 ans faisant 17 inspirations et expirations à la minute, le volume de l'air qui entre ou sort du poumon durant la respiration normale et calme est de 450 centimètres cubes, c'est-à-dire exactement le 8e de la *capacité vitale* et le 10e de la capacité totale des poumons. Le rapport des volumes de l'air inspiré ou expiré à la capacité totale des poumons a été nommé par Gréhant *coefficient de ventilation*. Il est normalement, comme on voit, de 10 pour 100. Ce coefficient augmente nécessairement avec le volume de l'inspiration et peut s'élever à 25 ou 26 pour 100.

Si l'on prend les nombres de Hutchinson relatifs à la capacité vitale relative à chaque âge, si l'on adopte d'autre part les chiffres de Quetelet sur la fréquence de la respiration, enfin si l'on admet que le volume d'une respiration normale ordinaire est le 8e de la capacité vitale, l'on arrive pour l'homme moyen de nos climats aux nombres suivants :

Ages	Capacité vitale	Volume d'une inspiration	Nombres d'inspirations par minute	Volumes d'air inspiré en 1 minute	Volumes d'air inspiré par jour
De 15 à 25 ans. .	3,590 c.c.	449 c.c.	19,3	8^{lit}666	12 480 litr.
De 25 à 30 ans. .	3,623 —	453 —	16	7,248	10 437 —
De 35 à 40 ans. .	3,720 —	465 —	17	7,905	11 383 —
De 40 à 50 ans. .	3,360 —	420 —	18,5	7,770	11 189 —
De 55 à 60 ans. .	2,970 —	371 —	19	7,049	10 150 —

Nous admettrons donc qu'un adulte moyen de 30 à 35 ans consomme

([1]) On considère encore quelquefois deux autres quantités : la *réserve d'air* ou *air supplémentaire* ; c'est la quantité d'air qui peut encore être expirée par une expiration forcée, après une expiration normale ; l'*air supplémentaire* est la quantité d'air qui peut encore être inspirée par une inspiration forcée, après une inspiration normale.

450 à 460 centimètres cubes d'air par chaque inspiration, 458 litres par heure ou 11 mètres cubes environ en 24 heures; soit 7 litres à peu près par kilo et par heure [1]. Ces quantités concordent, ainsi qu'on le verra, avec les changements de volume et de composition de l'air expiré. On les prendra donc comme des moyennes; nous verrons plus loin comment elles varient avec la taille, le mode d'alimentation, le sommeil et la veille, le repos, le mouvement, etc.

COMPOSITION DES GAZ EXPIRÉS

On sait que l'air atmosphérique est formé pour 100 volumes de :

Oxygène	20,8	*Composition de l'air inspiré.*
Azote (et argon)	79,2	
Acide carbonique	0,03	
Vapeur d'eau	*Quantité variable.*	

Les gaz qui sortent du poumon contiennent sensiblement la même quantité d'azote que l'air (1 à 3 millièmes environ en plus), mais pour $79^{vol},20$ de ce gaz, on n'y trouve plus, au lieu de 20,2, que 15 à 17 vol. d'oxygène. Voici leur composition volumétrique moyenne :

Oxygène	16,06	*Composition des gaz expirés.*
Azote (et argon)	79,59	
Acide carbonique	4,35	
Vapeur d'eau	5,0 [2]	

Le tableau suivant indique les proportions relatives, limites et moyennes, des gaz expirés rapportés à 100 volumes. Ils résument 41 expériences faites par Speck :

	Maximum de CO^2.	Minimum de CO^2.	Moyenne de CO^2.
Oxygène	17,21	15,05	16,03
Azote (et argon)	81,28	78,52	79,49
CO^2	5,43	3,33	4,38
d'où :			
Oxygène disparu	3,60	5,76	4,80
CO^2 apparu	5,19	3,29	4,34
Azote exhalé	2,13	0,63	0,35

Il n'y a donc pas un rapport constant entre les volumes d'oxygène disparu et d'acide carbonique apparu dans les gaz expirés. On nomme *quotient respiratoire* le rapport des volumes de l'oxygène absorbé à l'acide carbonique produit, soit $\frac{Vol.CO^2}{Vol.O^2}$.

(1) Richet et Hanriot donnent le chiffre de 10 litres par kilo et par heure; mais ils opéraient sur un individu petit, de 50 kilos. On verra que les petits individus respirent davantage.

(2) Volume de vapeur d'eau calculé à 15° et à 760mm de pression.

En moyenne, il n'apparait que 90 volumes d'acide carbonique environ pour 100 vol. d'oxygène disparus. Le reste de ce dernier gaz est employé, comme on le montrera, à brûler les tissus et à former de l'eau et des produits fixes divers.

Nous verrons qu'un adulte respirant librement entre deux repas, expire par minute environ 320 centimètres cubes d'acide carbonique; il emprunte donc dans ce temps, d'après les nombres qui précèdent, 355,5 centimètres cubes d'oxygène à l'air qu'il respire. Or, dans une minute, il a inspiré, comme on l'a vu, 7 500 centimètres cubes d'air. Théoriquement la composition de cet air devrait donc être en volume :

Oxygène	16,16
Azote	79,55
Acide carbonique	4,30

Ce sont, en effet, presque les chiffres moyens des expériences directes de Valentin et Brünner, ou de Speck. Les quantités centésimales, exprimées *en volume*, d'acide carbonique contenu dans l'air expiré, seraient les suivantes, d'après divers auteurs :

Valentin et Brunner	4,38
Speck	4,21
Nussbaum	3,80
Richet et Hanriot	3,30

Ce dernier chiffre, et même le précédent, sont certainement trop faibles.

Le volume des gaz expirés, pris à la température de l'expiration, est approximativement égal à celui de l'air inspiré ; mais si l'on dessèche les gaz expirés et qu'on en calcule le volume à la température de l'air inspiré, on ne retrouve plus que 98,5 à 99 vol. au lieu de 100. Un volume à 1,5 volume a donc disparu. Cette différence porte principalement sur l'oxygène dont une partie (1 à 2 pour 100, comme on le verra) sert à former de l'eau et d'autres produits.

Les gaz de l'expiration emportent une quantité notable de vapeur d'eau. Nous en éliminons ainsi à peu près 500 grammes environ par 24 heures, soit $0^{gr},340$ par minute. C'est donc $0^{gr},05$ (ou 50 cent. cub. à 15°) de vapeur d'eau qu'emporte en moyenne chaque litre d'air expiré.

Dans les gaz expirés par la bouche on trouve, avec une trace d'ammoniaque et peut-être d'ammoniaques composées ($0^{gr},0104$ d'après Lossen, par 24 heures), une très faible quantité d'hydrogène libre et d'hydrogènes carbonés, en particulier chez les ruminants ou chez les omnivores soumis à une alimentation herbacée (*Reiset*, p. 472).

Le tableau suivant donne, d'après les expériences de Regnault et Reiset, l'ensemble des phénomènes respiratoires et perspiratoires dans

la série animale. Tous les nombres, sauf ceux de la dernière colonne, sont calculés pour une heure et par kilogramme d'animal :

ESPÈCE ANIMALE [1]	CO^2 exhalé	OXYGÈNE consommé	RAPPORT des poids de l'oxygène contenu dans le gaz CO^2 à l'oxygène disparu	AZOTE exhalé en 24 heures et par kilogramme
I. Lapin nourri aux carottes . .	1gr25	0gr987	0,916	0,1008
II. Autre lapin nourri aux carottes.	1,18	0,897	0,93	»
III. Chien nourri à la viande. . .	1,19	1,164	0,742	0,1872
IV. Autre chien nourri à la viande.	1,03	1,016	0,74	»
V. Brebis de 6 ans	0,67	0,49	0,99	0,083
VI. Veau de 9 mois	0,504	0,428	0,87	0,062
VII. Verrat de 2 ans	0,443	0,391	0,824	0,012
VIII. Verrat de 8 mois.	0,679	0,469	1,054	»
IX. Marmotte éveillée.	0,73	0,774	0,686	0,2232
X. Marmotte engourdie.	0,022	0,04	0,399	»
XI. Poule nourrie à l'avoine . . .	1,56	1,119	1,024	0,187
XII. La même inanitiée	0,77	0,846	0,707	»
XIII. Poule nourrie à la viande . .	1,15	1,67	0,767	»
XIV. Jeune poule nourrie au grain.	1,54	1,44	0,782	»
XV. La même nourrie à la viande.	1,23	1,593	0,627	»
XVI. Canard gavé de pain, avoine et eau	2,29	1,85	0,892	»
XVII. Oies	0,654	0,677	0,696	»
XVIII. Moineau.	10,58	9,59	»	0,2136
Verdier.	13,44	13,00	0,76	0,680
Bec croisé.	11,33	11,37	»	»
XIX. Cinq grenouilles	0,0639	0,063	0,729	»
XX. Trois lézards éveillés	0,20	0,192	0,752	0,100
XXI. Trois lézards engourdis . . .	0,024	0,021	0,733	»
Salamandre	0,113	0,085	»	»
XXII. Quarante hannetons.	1,17	1,076	0,791	0,213
XXIII. Dix-huit vers à soie prêts à filer	0,91	0,84	0,798	»
XXIV. Vers de terre (112 grammes).	0,108	0,101	0,776	0,0168

[1] Les expériences V, VI, VII et VIII sont dues à Reiset seul.

Les nombres de ce tableau conduisent aux conclusions suivantes :

a. L'activité respiratoire, calculée d'après l'oxygène consommé et pour un même poids, varie chez les animaux à sang chaud comme 1 : 17. Elle arrive au maximum chez les petits oiseaux.

b. Les animaux à sang froid ont une activité respiratoire très inférieure à celle des animaux à sang chaud et des insectes.

c. Les animaux endormis ou engourdis consomment moins d'oxygène et en transforment en acide carbonique une moindre proportion relative.

d. Les insectes ont une activité respiratoire comparable à celle des animaux à sang chaud et supérieure même à celle des gros oiseaux.

e. En moyenne, on trouve dans l'acide carbonique expiré de 680 à 1 000 millièmes (et quelquefois plus) de l'oxygène inspiré.

Nous reviendrons avec détail sur les influences que le régime, la taille, l'espèce animale, l'alimentation, etc.; exercent sur la respiration.

LOIS DES ÉCHANGES GAZEUX DANS LE POUMON

La respiration pulmonaire, ou l'échange des gaz dans les poumons, est un phénomène physico-chimique réglé par la tension de dissociation des combinaisons et dissolutions gazeuses existant dans le sang qui traverse ces organes, par la pression sous laquelle chacun des gaz inspirés se trouve dans l'atmosphère et dans les vésicules pulmonaires, enfin par les coefficients de solubilité ou d'osmose de ces gaz à travers le parenchyme du poumon. Pour chacun d'eux l'équilibre tend à s'établir entre sa tension dans les vésicules pulmonaires et sa tension dans la membrane humide où rampent les capillaires sanguins. D'une façon générale, on peut dire que la tension du gaz *acide carbonique*, considérable dans les tissus en activité, moindre dans le sang, moindre encore dans les vésicules pulmonaires, et presque nulle dans l'air, contribue à faire circuler cet acide des tissus vers l'air extérieur; au contraire la pression de l'oxygène forte dans l'air atmosphérique (1/5e d'atmosphère), moindre dans le sang, nulle ou presque nulle dans les tissus, tend à faire circuler ce gaz en sens inverse, c'est-à-dire de l'air extérieur vers les tissus, en passant par le parenchyme pulmonaire.

Dans l'inspiration calme, aussi bien que dans l'inspiration profonde, l'air pénètre en quantités relatives différentes dans les vésicules pulmonaires. Il en résulte que les proportions d'oxygène et d'acide carbonique, par conséquent leurs tensions, sont différentes dans les deux cas. C'est ce que montre le petit tableau suivant :

	Proportion de O en 100 vol. de gaz des vésicules pulmonaires [1]	Pression du gaz oxygène dans les vésicules	Proportion de CO^2 en 100 vol. de gaz des vésicules	Pression de CO^2 dans les vésicules
Inspiration calme . . .	17 vol.	129 millim.	5 vol.	37 millim.
— profonde . .	20 —	140 —	1,5	10 —

[1] Durant l'*expiration*, l'air des vésicules pulmonaires s'enrichit en acide carbonique et s'appauvrit en oxygène. P. Bert, recueillant l'air résiduaire des alvéoles du poumon en mettant rapidement la trachée d'un chien en communication avec un grand flacon vide, trouva que cet air est composé de : Az = 80; Oxygène = 12; CO^2 = 8 pour 100 volumes. Gréhant, par une autre méthode (la respiration de 500 cc. d'hydrogène et l'analyse des gaz expirés), a trouvé : Azote 78,6; oxygène 13,9; CO^2, 7,5 pour 100 volumes. Ces derniers chiffres paraissent exacts. On peut admettre qu'*après l'expiration*, l'air alvéolaire contient 6 à 7 pour 100

On peut remarquer, d'autre part, que la tension de l'oxygène dans le sang est faible. Ce gaz est, en effet, presque entièrement uni à l'hémoglobine, et l'on sait que la tension de dissociation de cette combinaison est petite à 38°. Hüfner admet que la tension de l'oxygène dans l'oxyhémoglobine, à la température de 35 à 36°, est de 25 millimètres de mercure; au contraire la tension de l'acide carbonique, dissous ou combiné aux carbonates et phosphates du sang, serait de 41 millimètres d'après les uns, de 80 suivant d'autres. L'oxygène tend donc à passer du poumon au sang avec une pression de 104 millimètres de mercure, soit 1/7e d'atmosphère environ, tandis que l'acide carbonique s'échappe par l'expiration avec une tension qui serait, suivant quelques auteurs, de 4 millimètres de mercure, suivant d'autres de 50 millimètres. Ajoutons que l'absorption simultanée de l'oxygène par le sang veineux triple et même quadruple cette tension de dissociation de l'acide carbonique [1].

Nous devons examiner pour chaque gaz avec quelques détails les conditions de ces phénomènes d'osmose gazeuse.

Absorption de l'oxygène. — L'oxygène des alvéoles pulmonaires tend à passer, avons-nous dit, au sang veineux des vaisseaux alvéolaires, avec une pression de 104 millimètres de mercure environ. Arrivé au sang, il se divise en deux parts : l'une, la principale, s'unit à l'hémoglobine : grâce à ce phénomène, la tension de l'oxygène dans le sang tombe à 25 millimètres. L'autre portion de l'oxygène absorbé se dissout dans le plasma en proportion un peu supérieure à celle que dissoudrait l'eau dans les mêmes conditions, soit environ $0^{cc},7$ à $0^{cc},9$ pour 100 de sang. Cette seconde partie varie avec la pression extérieure; elle augmente avec la richesse du plasma en carbonates et phosphates, et diminue si les chlorures alcalins sont plus abondants.

C'est dans l'intérieur des vaisseaux capillaires, et au contact des tissus qu'ils traversent, que se fait la consommation définitive d'oxygène. C'est

d'acide carbonique, et 14 à 15 pour 100 d'oxygène. Les données de Nussbaum et de Wolffberg (4 pour 100 de CO^2) sont entachées d'erreur.

[1] D'après Ch. Bohr, les échanges gazeux qui se font au niveau du poumon entre le sang et l'air ne pourraient pas être rapportés à un simple phénomène d'osmose gazeuze En déterminant la tension de l'oxygène et de l'acide carbonique dans l'air des alvéoles d'une part, et dans le sang de l'autre, Bohr aurait constaté que la tension de l'oxygène dans le sang des veines pulmonaires peut être supérieure à la tension de ce gaz dans l'air des alvéoles; et que la tension de l'acide carbonique dans l'air des alvéoles peut être supérieure à la tension de ce gaz dans le sang de l'artère pulmonaire. Par conséquent les lois de la diffusion gazeuse seraient insuffisantes à expliquer les échanges gazeux dans le poumon, et il faudrait de toute nécessité faire jouer aux cellules du tissu pulmonaire un rôle actif dans ces échanges gazeux. Ces conclusions ont été attaquées par Hüfner et par Frédéricq, qui ont montré que les expériences de Bohr étaient imparfaites, et que si elles avaient été faites d'une façon irréprochable, elles auraient confirmé la doctrine généralement admise, à savoir le caractère purement physique des échanges gazeux pulmonaires.

là que d'artériel le sang devient veineux, l'oxyhémoglobine formée dans les poumons se détruisant, et cédant aux tissus son oxygène actif pour repasser elle-même en partie à l'état d'hémoglobine. C'est aussi là que la calorification se produit et que s'élève la température. Nous verrons cependant que ce dernier phénomène a déjà commencé dans le poumon au moment de la transformation de l'hémoglobine en oxyhémoglobine.

Un adulte de 68 à 70 kilos, qui respire librement et reste au repos relatif, enlève à l'air ambiant 510 à 515 litres d'oxygène en 24 heures, soit 729 à 736 grammes de ce gaz en un jour. On verra que cette proportion peut quintupler par le travail.

Exhalation de l'acide carbonique. — On a dit, à propos du sang veineux, que sur 100 volumes d'acide carbonique extraits par la pompe, 20 proviennent des globules et 80 du plasma. Sous l'influence de l'hématose, la tension de l'acide carbonique du sang triple ou quadruple. La partie faiblement unie à l'hémoglobine passe dans le plasma; le gaz carbonique uni au plasma tend à se dégager à son tour grâce à l'action de l'oxyhémoglobine nouvelle qui se conduit comme un véritable acide. La partie simplement dissoute dans la liqueur albumineuse du sang, aussi bien que celle qui est combinée aux phosphates et carbonate de soude, tendent à être déplacées par l'oxygène nouveau qui les chasse comme le ferait le vide. L'expérience suivante démontre d'ailleurs l'influence acide de l'oxyhémoglobine et même de l'hémoglobine : on partage du sang en deux parts; l'une est défibrinée; l'autre, abandonnée à elle-même, se coagule bientôt. Il s'en sépare du sérum que l'on prive dans le vide de tout gaz, aussi bien que la partie de sang que l'on a défibriné. Si l'on mélange alors ce sérum à ce sang, l'un et l'autre privés de gaz par la pompe, et si l'on fait de nouveau le vide, il se sépare aussitôt une nouvelle quantité d'acide carbonique correspondant exactement à celle que ce même volume de sérum aurait dégagée si, après l'action du vide, on l'eût directement acidifié.

L'élimination de l'acide carbonique s'accélère donc au moment de l'inspiration; elle croît avec la ventilation du poumon, mais elle ne saurait augmenter indéfiniment, car la quantité de sang qui traverse le parenchyme pulmonaire dans un temps donné reste constante ainsi que la quantité d'acide carbonique qui se forme dans les tissus. On comprend donc que chaque expiration successive doive contenir d'autant moins d'acide carbonique qu'on en fait un plus grand nombre par minute.

Il ne faut pas oublier que l'acide carbonique peut provenir directement des dédoublements des corps oxygénés de l'économie, sans intervention d'oxygène. Les corps gras, les hydrates de carbone, etc., donnent

de l'acide carbonique sans qu'il y ait nécessairement dépense d'oxygène. Aussi voyons-nous le rapport de l'acide carbonique produit à l'oxygène dépensé varier surtout avec l'alimentation. En moyenne, le septième de l'acide carbonique expiré provient directement des aliments.

A l'état normal, un adulte dégage par ses poumons, au repos et en 24 heures, environ 460 à 480 litres d'acide carbonique calculés à 0° à 760 m.m., soit 910 à 950 grammes de CO^2, contenant 248 à 260 grammes de carbone. Cette quantité peut quadrupler durant le travail musculaire [1].

Au point de vue de la calorification, on peut dire que pour 1 gramme d'acide carbonique exhalé, il se produit chez l'animal de 2,5 à 3,5 calories. Ces nombres résultent des expériences les plus variées.

Exhalation de la vapeur d'eau. — Les gaz qui sortent du poumon sont presque saturés d'eau : ils possèdent dans les vésicules pulmonaires la tension de vapeur qui répond à la température du sang. En fait, nous rejetons journellement par cette voie de 300 à 700 gr. d'eau : 400 grammes en moyenne.

A mesure que le nombre des inspirations s'élève, la proportion d'eau pour chaque expiration diminue. La profondeur et la durée des inspirations, la sécheresse de l'atmosphère augmentent la quantité d'eau expulsée.

Dégagement et absorption d'azote. — A l'état normal, les animaux exhalent par les poumons une quantité d'azote un peu supérieure à celle que leur fournit l'air respiré ; ce léger excès provient du dédoublement des corps azotés. Regnault et Reiset ont établi les premiers ce fait important. Il est vrai qu'on a objecté à leurs expériences que l'azote en excès provenait en partie des fermentations du tube digestif et peut-être de la perspiration cutanée : mais ils ont directement démontré que la proportion d'azote rejeté par ces deux voies est presque négligeable. D'autre part Boussingault, dans ses études sur l'alimentation des tourterelles, a établi que l'azote ne se retrouvait pas tout entier dans les excrétions solides et liquides et qu'il ne pouvait être perdu que par la respiration [2]. Reiset (*loc. cit.*) a démontré aussi par ses belles recherches que les brebis, moutons, veaux, cochons, dindons, oies, perdaient en 24 heures la quantité variable d'azote qu'in dique le tableau suivant :

[1] Ces nombres résultent du tableau de la page 463 sur le volume d'air inspiré ainsi que ceux de la page 465 sur la richesse en acide carbonique des gaz expirés. Ils concordent aussi avec l'expérience directe et les méthodes indirectes où l'on dose le carbone alimentaire excrété par les diverses voies. Enfin ils s'accordent, comme on verra, avec la composition et le poids des rations alimentaires fournies à l'ouvrier au repos et au travail.

[2] *Ann. Chim. phys.* (3), XI, 433.

Poids d'azote perdu par kilogramme et par 24 heures.

Mouton de 4 ans	0gr066
Brebis de 6 ans	0,083
Veau de 5 mois	0,105
Veau de 9 mois	0,062
Cochon de 2 ans	0,012
Truie de 2 ans	0,0018
Oies	0,108
Dindons	0,152

W. Muller est venu à son tour confirmer ces faits. Plus tard, H. Schultz, en 1879, J. Seegen et Nowak sont arrivés aux mêmes conclusions pour les lapins, les chiens et les oiseaux de basse-cour. Suivant eux, la quantité d'azote exhalé en nature s'élève de 0gr,096 à 0gr,120 chez le lapin; à 0gr,180 environ chez les chiens, les poules, etc., par kilogramme et par 24 heures; ces résultats concordent avec ceux de Reiset. En vain Pettenkoffer et Voit ont contesté ces observations; leur méthode est tout à fait insuffisante pour apprécier des pertes qui s'élèvent à peine à la *cent millième partie du poids d'azote dont on cherche les variations.*

Un homme élimine en moyenne par la voie respiratoire 5 à 6 grammes, soit 4,5 à 5,5 litres d'azote en nature par jour.

J'ai démontré ailleurs que les animaux à sang chaud vivent en partie anaérobiquement à la façon des ferments bactériens et putrides, détruisant certains de leurs principes sans accession de l'oxygène extérieur. D'autre part, j'ai établi que dans les fermentations bactériennes anaérobies une partie de l'azote des matières albuminoïdes se dégage à l'état gazeux. On s'explique donc qu'on retrouve dans les gaz expirés cette portion de l'azote, qui correspond aux dédoublements anaérobies des substances protéiques de nos tissus.

Toutefois, suivant Regnault et Reiset, Jolyet, Bergonié et Ségalas (1), dans quelques cas, dans l'inanition en particulier, on trouve un déficit d'azote dans l'air expiré. Ces dernières observations mériteraient de nouvelles confirmations (2).

Exhalation d'autres gaz. — Grouven, en plaçant différents animaux dans la chambre respiratoire, a trouvé que les poids d'ammoniaque exhalée par 100 kilos étaient en 24 heures :

(1) Les expériences de MM. Jolyet, Bergonié et Ségalas montrent qu'il y a toujours un déficit d'azote, mais il faut remarquer que les individus en expérience respiraient dans l'air et n'y étaient pas plongés. L'azote dissous dans le sang pouvait donc s'exhaler par la peau ou par le tube intestinal, ce qui expliquerait les pertes observées.

(2) *Compt. Rend.*, t. CV; p. 381 et 675.

Homme.	Jeune garçon.	Bœuf gras.	Bœuf maigre.	Ane.	Chien.	Porc.
0,057	0,091	0,115	0,020	0,134	0,133	0,184

D'autres substances peuvent encore exister en très petite quantité dans l'air expiré [1]. Le gaz des marais et l'hydrogène se rencontrent dans les gaz recueillis dans les chambres respiratoires. Ils résultent en grande partie, mais non en totalité, des fermentations intestinales ou stomacales. Reiset en a trouvé par 24 heures les quantités suivantes :

Brebis (66 kilogr.).	Mouton (65 kilogr.).	Veau (115 kilogr.).	Truie (105 kilogr.).	Verrat (77 kilogr.).
$1^{lit},32$	$1^{lit},043$	$1^{lit},394$	$0^{lit},097$	$0^{lit},134$

TRENTE-NEUVIÈME LEÇON

VARIATION DES PHÉNOMÈNES RESPIRATOIRES AVEC L'ÉTAT DE L'ANIMAL.

Activité respiratoire. — *L'activité de la respiration* devrait se mesurer par la quantité d'oxygène absorbé en un temps donné. Mais, sauf dans les expériences de Regnault et Reiset, cette quantité n'a pas été directement dosée ou ne l'a été que d'une façon indirecte et insuffisante, comme dans les recherches de Pettenkoffer et Voit ou dans celles de Richet et Hanriot. Aussi mesure-t-on, le plus généralement, l'activité respiratoire par la quantité d'air inspiré par minute, et souvent même, par le volume de l'acide carbonique produit. Mais ce dernier point de vue est défectueux, l'acide carbonique déversé aux poumons par le sang résultant surtout de l'activité de l'ensemble des échanges nutritifs et dédoublements fermentatifs des tissus.

L'activité de la respiration varie avec l'espèce animale, le sexe, l'âge, la taille, la température du corps, le travail ou le repos musculaire, le sommeil et la veille, l'état des fonctions cérébrales, le régime, la santé

(1) Brown-Séquard et d'Arsonval ont cru démontrer l'existence dans l'air expiré de produits facilement condensables, très toxiques, sur la nature desquels ils n'ont d'ailleurs fourni aucune indication précise. L'eau d'expiration condensée déterminait chez le lapin des accidents rapidement mortels. Dastre et Loye, R. Wurtz, reprenant cette étude, ont obtenu des résultats absolument différents, et concluent à la non-toxicité de l'air expiré. Il en est de même de tous les physiologistes qui ont repris cette question, en Angleterre, en Allemagne et en Italie (Hoffmann et Wellenhoff, Russo-Giliberti, Alessi, Lehmann, Jessen, Haldane et Smith, Merkel).

Ce n'est pas à l'existence d'un poison fixe qu'il faut rapporter les dangers de l'air confiné : cet air est toxique par ses produits gazeux : hydrogène sulfuré et peut-être phosphorés, chargés de vapeurs d'indol, de scatol, etc., qui se dégagent par la peau et surtout par l'anus et la bouche, et qui proviennent du tube digestif.

ou la maladie, le mode respiratoire, etc. Elle varie aussi avec la composition du milieu respiré, la température ambiante, la lumière et l'obscurité, enfin avec diverses autres conditions extérieures à l'animal.

Mode respiratoire. — Lorsque dans un temps donné, toutes choses égales d'ailleurs, la fréquence des mouvements respiratoires augmente, la quantité d'acide carbonique expiré croît d'abord, mais jamais aussi vite que le nombre des expirations, de sorte que la proportion relative de CO^2 dans l'air expiré décroît, tandis que la quantité absolue qui en est rejetée augmente. Vierordt a donné les nombres suivants :

Fréquence des respirations par minute.	Proportion d'acide carbonique en 100 vol. d'air expiré.	Acide carbonique exhalé en une inspiration.	Acide carbonique exhalé en une minute.
6	5,7	28cc5	171 cent. cub
12	4,1	20,5	216 —
24	3,3	16,5	396 —
48	2,9	14,5	696 —
96	2,7	13,5	1296 —

Si pour un même laps de temps la quantité d'air introduite dans le poumon et expulsée vient à augmenter (le nombre de respirations restant constant) l'acide carbonique exhalé augmente aussi. A cet égard, voici des nombres dus au même auteur :

Volume d'air pour 12 inspirations en une minute.	Acide carbonique en 100 volumes d'air expiré.	Acide carbonique total expiré en une minute.
3 000	5vol4	162
6 000	4,5	270
12 000	4,0	480
24 000	3,4	816

Ces résultats ont été confirmés par Lossen, puis par Richet et Hanriot. Ils ont montré que si l'on augmente volontairement la ventilation pulmonaire, on excrète d'abord de grandes quantités d'acide carbonique, pour revenir après 15 ou 20 minutes au taux normal qui est, chez l'homme, de 0gr,600 à 0gr,650 d'acide carbonique par kilogramme et par heure. Il en est de même, mais en sens inverse, si la ventilation du poumon est diminuée [1].

Mêmes remarques pour l'oxygène. Sa consommation est, pour le même individu, à peu près indépendante du nombre de respirations.

Il n'en reste pas moins établi que des respirations fréquentes et profondes augmentent beaucoup, durant quelque temps, la quantité absolue d'acide carbonique excrétée par minute.

Après une longue pause respiratoire, l'air expiré peut contenir de

[1] *Compt. rend.*, CIV, 1329

grandes quantités d'acide carbonique. Au bout de 60 secondes Vierordt a trouvé 7,4 volumes pour 100 de gaz expirés, et après 100 secondes 8,06 volumes. Le nombre des inspirations est, à l'état normal, sensiblement réglé par la quantité d'acide carbonique à excréter.

Espèce animale. — Le tableau de la page 467 nous a déjà montré que l'activité respiratoire moyenne rapportée à l'unité de poids étant 1 chez les animaux à sang chaud, tombe à 0,2 et même 0,05 chez les reptiles à sang froid éveillés, et remonte chez les insectes à un chiffre au moins égal à celui des animaux à sang chaud.

Il ressort encore de ce tableau, que les gros animaux (moutons, cochons, bœufs) ont généralement une activité respiratoire plus faible de moitié, au moins, que celle des petits (cobaye, lapin, chien, etc.).

Les oiseaux ont une activité respiratoire supérieure à celle des mammifères, quelquefois double ou triple; les petits oiseaux (verdiers, moineaux, etc.) respirent 20 à 25 fois plus que les moutons ou les porcs.

Les poissons consomment environ 10 fois moins d'oxygène, dans un même temps, que les petits mammifères. C'est ce que montre le tableau suivant dû à Jolyet et P. Régnard.

Quantité d'oxygène absorbée par heure et par kilogramme.

Poissons d'eau douce.	Température.	Oxygène absorbé.	Rapport du vol. CO^2 produit à O absorbé.
Cyprinus auratus	12°0	0gr059	0,80
Id.	12,5	0,073	0,63
Id.	12,0	0,043	0,85
Muræna anguilla	14,0	0,058	0,79
Id.	15,5	0,069	0,60
Cyprinus phoxinus	16,0	0,202	0,86
Poissons de mer.			
Mullus (très vif)	15,0	0,246	0,86
Mullus	14,0	0,193	0,81
Muræna conger	16,0	0,109	0,67
Raja torpedo	14,0	0,070	0,56
Pleuronectes solea	14,0	0,106	0,81
Squalus catulus	15,0	0,078	0,83

Baumert a trouvé de son côté les nombres suivants :

	Consommation d'oxygène par heure et par kilogr.	Exhalation de CO^2 par heure et par kilogr.
Loche des étangs	0gr033 à 0gr132	0gr048 à 1gr60
Cyprins dorés	0,077 à 0,136	0,084 à 0,118
Tanches	0,020 à 0,025	0,019 à 0,037

Chez les poissons, le courant d'eau porteur d'oxygène entre par la bouche et sort par les ouïes. Quelques-uns empruntent en outre directe-

tement à l'atmosphère de l'air qu'ils déglutissent, et qu'à la suite d'une vraie respiration intestinale, ils rendent par l'anus après l'avoir partiellement désoxygéné.

Jolyet et Régnard ont aussi étudié l'activité respiratoire chez les invertébrés. Le tableau suivant résume leurs observations à cet égard :

Quantité d'oxygène absorbée par heure et par kilogramme.

Crustacés.	Température.	Oxygène consommé.	Rapport du vol. CO^2 produit à O consommé.
Astacus fluviatilis	12°5	0gr055	0,86
Cancer pagurus.	16,0	0,154	0,84
Homarus vulgaris	15,0	0,098	0,80
Mollusques.			
Octopus vulgaris	15,5	0,064	0,86
Cardium edule [1]	15,0	0,021	0,84
Mytilus edulis	14,0	0,0176	0,76
Ostrea edulis.	13,5	0,019	0,79
Annélides.			
Hirudo officinalis (sangsues). . . .	13,5	0,033	0,86
Les mêmes, 5 jours après avoir sucé le sang	13,0	0,057	0,90

Age. — En général, si l'on rapporte tous les nombres au kilogramme, l'élimination pulmonaire de l'acide carbonique décroît avec l'âge. On a vu qu'un homme adulte de 68 à 70 kilos exhale en 24 heures 910 à 950 grammes d'acide carbonique contenant 248 à 260 grammes de carbone; soit environ 40 gr. d'acide carbonique, ou 11 grammes de carbone, par heure. Andral et Gavarret ont donné pour l'homme les nombres suivants :

AGE DES SUJETS	POIDS MOYEN en kilogrammes	QUANTITÉ de carbone exhalée par heure	QUANTITÉ d'ac. carbonique produite par heure	QUANTITÉ de carbone exhalée par 24 heures et par kilo
8 ans	22,2	5gr0	18gr3	5gr4
15 —	46,4	8,7	31,9	4,5
16 —	53,4	10,8	39,6	4,8
18 à 20 ans. . . .	60,5 à 61,2	11,4	41,8	4,5
20 à 24 —	65,0 à 68,8	12,2	44,7	4,3
40 à 60 —	65,5 à 68,8	10,1	37,0	3,6
60 à 80 —	61,2 à 65,5	9,2	33,7	3,4

[1] Il faut ici remarquer que, pour les mollusques à valve, le *poids mort* de la coquille abaisse en apparence très sensiblement la proportion d'oxygène absorbé et de CO^2 éliminé par kilogramme.

On voit que l'exhalation de l'acide carbonique, après avoir décrû du jeune âge à la puberté, repasse par un maximum vers 16 ou 18 ans et se maintient jusqu'à 30 ans environ à un taux un peu moindre pour diminuer ensuite. Un vieillard de 76 ans ne consommait plus par heure que 6 grammes, et un centenaire que 5gr,9 de carbone. D'ailleurs les nombres absolus s'abaissent dans les pays chauds et remontent dans les pays froids. C'est ainsi qu'en Allemagne, un adulte de 28 ans exhalerait par 24 h. et par kilo 10gr,8 d'acide carbonique et un enfant de 10 ans, 21 gr. Ces nombres peuvent paraître élevés, mais il faut remarquer que les Allemands sont habitués à une alimentation riche en graisses, légumes et amylacés, qui exagère l'exhalation d'acide carbonique. Comme Andral et Gavarret, Scharling a observé que l'exhalation d'acide carbonique, très élevée dans la première enfance, faiblit entre 10 et 15 ans et repasse par un maximum vers la seizième année.

Speck d'une part, Sonden et Tigerstedt de l'autre, sont arrivés à des résultats analogues :

Expériences de Speck.

Sexe et âge.	Poids du sujet.	CO^2 en 1 heure.	CO^2 en 1 heure pour 1 kilo.
Femme 10 ans.	25 kil.	17gr5	0,696
Homme 13 —	38 —	23,2	0,614
Femme 17 —	51 —	27,0	0,507
Homme 17 —	55 —	30,9	0,566
Femme 20 —	47 —	22,6	0,484
Femme 24 —	58 —	23,4	0,401
Homme 50 —	62 —	27,6	0,448
Homme 57 —	62 —	25,5	0,413

Sexe. — La respiration est plus active chez les mâles que chez les femelles. Le tableau suivant est emprunté aux travaux d'Andral et Gavarret :

	Carbone consommé en une heure.	
	Hommes.	Femmes.
De 8 à 15 ans. . . .	7gr4	6gr4
De 15 à 20 —	10,8	6,6
De 20 à 30 —	12,2	6,3
De 30 à 40 —	11,0	7,0
De 40 à 50 — . . .	10,5	8,1
De 50 à 60 —	10,1	7,3
De 60 à 70 —	10,2	6,8

Ces résultats sont en accord avec le poids du corps et la capacité vitale des poumons, moindres chez la femme. On remarquera que la différence s'accentue surtout vers la puberté. L'homme adulte exhale alors près de deux fois plus d'acide carbonique que la femme. Des observations analogues ont été faites par Sanson sur les animaux.

Le tableau ci-dessous, emprunté à Sonden et Tigerstedt, montre des résultats qui concordent avec ceux qui précèdent :

HOMMES			FEMMES		
Ages.	Poids	CO^2 pour 1 heure et 1 kilo.	Ages.	Poids	CO^2 pour 1 heure et 1 kilo.
7	20kg,4	1,149	7	21kg,8	1,133
9	27,5	1,207	9	26,6	0,850
10	30,2	1,106	—	—	—
—	—	—	11	31,0	0,845
12	34,1	0,997	12	36,2	0,743
13	44,5	1,000	13	39,5	0,696
—	—	—	14	44,3	0,651
15	51,4	0,813	15	48,6	0,562
17	55,5	0,814	17	53,9	0,503
19	59,5	0,718	—	—	—
22	65,3	0,579	—	—	—
25	67,5	0,569	—	—	—
—	—	—	30	53,9	0,540
34	68,3	0,517	—	—	—
45	76,5	0,480	45	67,0	0,554
57	84,6	0,407	—	—	—
—	—	—	65	66,9	0,390

Taille et poids. — Il résulte nettement des expériences de Regnault et Reiset que, pour une même classe d'animaux, l'intensité des phénomènes respiratoires est d'autant plus grande que l'espèce est plus petite. Pour un même poids, un verdier exhale 10 fois autant d'acide carbonique qu'une poule et 20 fois autant qu'une oie. Une souris exhale par kilogramme et par heure 16gr,71 d'acide carbonique, un cochon d'Inde 2gr,53 ; un cheval n'expire plus que 0gr,755 de ce gaz dans le même temps et pour le même poids, d'après Boussingault.

On conçoit que les petits animaux appartenant à une même classe et qui ont besoin d'une même température que les gros, se refroidissant proportionnellement davantage, leur surface relativement à leur poids étant plus grande, doivent jouir d'une respiration plus énergique.

M. Ch. Richet réunissant un grand nombre de résultats obtenus par différents auteurs, a pu généraliser cette loi de production de chaleur et acide carbonique inverse de la taille de l'animal. Voici ses nombres chez le chien :

	CO^2 par heure et par kilog.		*CO^2 par heure et par kilog.*
Chien de 26 kilogr. . . .	0gr925	Chien de 10 kilogr. . . .	1,200
— 20 —	0,970	— 6 —	1,400
— 16 —	1,020	— 5 —	1,550
— 12 —	1,120	— 4 —	1,750

D'une façon générale on peut dire que la quantité de gaz carbonique produite par unité de surface est sensiblement la même chez les divers animaux d'une même espèce, et même, approximativement, chez les divers animaux à sang chaud. Cette quantité oscille autour de $1^{gr},75$ par heure et par 1000 centimètres carrés de surface.

Animaux gras et maigres. — Les animaux amaigris absorbent en général plus d'oxygène que les animaux gras de la même espèce.

État de la circulation, de la température du corps. — Lorsque la pression sanguine augmente, l'acide carbonique exhalé croît aussi. Il en est de même si la circulation devient plus rapide. Ces différences s'accentuent encore durant les maladies et dans les états passionnels.

Les causes qui abaissent la température du corps, diminuent l'exhalation de l'acide carbonique et *vice versa*. Le réchauffement artificiel, la fièvre, accentuent ce dégagement. Le mécanisme de l'action de la chaleur est complexe; dans leurs analyses des gaz du sang, Mathieu et Urbain ont constaté une augmentation d'acide carbonique et une diminution d'oxygène dans le sang artériel durant le refroidissement. Au contraire, l'oxygène augmente et l'acide carbonique diminue dans ce même sang si la température s'élève.

Activité et repos musculaire. — C'est à Lavoisier que nous devons cette loi qui nous apparaît aujourd'hui comme une conséquence nécessaire de la théorie mécanique de la chaleur : *Un animal consomme d'autant plus d'oxygène et produit d'autant plus d'acide carbonique que le travail mécanique qu'il accomplit dans un temps donné est plus grand.* Il observa qu'un homme à jeun et au repos absorbait par heure 24 litres d'oxygène et que le même, faisant à jeun en 15 minutes un travail répondant à 1 466 kilogrammètres (calcul en valeurs modernes), consommait dans le même temps $65^{lit},5$ d'oxygène. En pleine digestion, il consommait $37^{lit},7$ d'oxygène par heure, tandis qu'il lui en fallait 91 litres s'il faisait dans ce temps un travail de 1 549 kilogrammètres. Ces résultats ont été confirmés, dans leur principe, pour les mammifères par Prout, Scharling, Vierordt, E. Smith, Valentin, Sczelkow, Ludwig, Richet et Hanriot, puis par Treviranus et Newport pour les insectes. D'après E. Smith si l'on prend pour unité la quantité d'air qu'inspire un individu couché et éveillé, l'on aura :

Individu couché, éveillé. . .	1,00	Le même, marchant lentement.	1,9
Le même, assis.	1,18	Le même, marchant vite. .	4,0
Le même, debout	1,33	Le même, courant.	7,0

L'acide carbonique exhalé augmente dans la marche. S'il est égal à

1 à l'état de repos et couché, il devient 1,50 environ durant la marche lente et 2,5 pendant la marche un peu plus rapide.

D'après Richet et Hanriot, un homme au repos ayant une activité respiratoire de 9^{lit},6 par kilogramme et par heure, respirait 12^{lit},8, avec un travail modéré, et 15^{lit},1 avec un travail plus fort. La proportion centésimale d'acide carbonique de l'air expiré étant de 3,5 au repos, devenait 4,6 au travail. Enfin le rapport $\frac{\text{vol. } CO^2}{\text{vol. } O^2}$ passait de 0,78 au repos à 0,80 pendant le travail.

Après que le travail a cessé, l'activité respiratoire reste exagérée 10 à 15 minutes encore après, puis tombe au-dessous de la normale.

Hirn a donné les nombres suivants relatifs aux quantités d'oxygène absorbées par heure et par kilogramme dans le repos et le mouvement :

	Au repos.	En mouvement.
Homme de 42 ans.	0^{gr}44	1^{gr}90
Autre de 42 —	0,39	1,68
Homme de 18 —	0,75	1,92
Femme de 18 —	0,43	1,74

Chaque kilogrammètre de travail produit augmenterait :

	Speck.	Richet et Hanriot.
l'air inspiré, de	97 c. c.	110 c. c.
l'oxygène absorbé, de.	0^{gr}0079	0^{gr}0043
l'acide carbonique exhalé, de. . . .	0,010	0,0079

D'après Richet et Hanriot, le rendement en travail de la machine animale serait compris entre 1/7e et 1/9e. Cette valeur est beaucoup trop faible, comme on verra (*Ve Partie*).

Des recherches récentes de Sonden et Tigerstedt, il résulte que l'acide carbonique augmente par le travail dans les proportions suivantes :

A l'effort nécessaire pour faire progresser de 1 mètre 1 kilogramme du corps, en marchant horizontalement, correspond une augmentation d'acide carbonique égale à 0^{gr},000149 ± 0^{gr},000008.

Au travail de 1 kilogrammètre exécuté en montant (l'ascension et la descente étant équivalentes), correspond une augmentation d'acide carbonique égale à 0,00214 ± 0,00006.

A l'effort correspondant à 1 kilogrammètre exécuté en imprimant à un appareil un mouvement de rotation, correspond une augmentation d'acide carbonique égale à 0^{gr},00368 ± 0^{gr},00013.

Remarquons que durant le travail, le rapport des volumes de CO^2 produit à O consommé $\left(\frac{\text{vol. } CO^2}{\text{vol. } O^2}\right)$ augmente, et la quantité excédente de CO^2 exhalé est toujours supérieure à l'excès d'oxygène absorbé, ce qui indique qu'il se fait à ce moment, dans le muscle en particulier, une

série de transformations chimiques exothermiques d'où résulte de la chaleur sans accession d'oxygène. C'est encore ici l'une des preuves et des formes de la production de l'énergie anaérobie chez les grands animaux. Voici quelques nombres empruntés à MM. Hanriot et Richet :

	Pour 100 vol. d'air respiré proportion de CO^2.	d'oxygène absorbé.	Rapport $\frac{CO^2}{O^2}$
Repos	3,5	4,4	0,70
Fort travail	4,6	5,7	0,79
Repos	3,0	4,3	0,70
Travail modéré.	3,2	3,8	0,84
Repos	3,4	4,2	0,81
Travail modéré	3,4	3,6	0,94

Il va sans dire que la ventilation pulmonaire augmentait avec le travail, dans ces expériences, et presque proportionnellement.

Repos ou activité cérébrale; Sommeil et veille. — Le cerveau qui travaille s'échauffe; mais il est difficile de dire si cet échauffement est accompagné d'un excédent d'activité respiratoire; nous pencherions vers la négative : le travail cérébral diminue la calorification générale et enraye le libre jeu des fonctions végétatives. Un moyen se présenterait peut-être de résoudre cette délicate question, c'est l'étude des échanges respiratoires qui se font durant le sommeil et la veille, s'il n'était certain que le cerveau pense durant le sommeil, et que ce dernier état diffère de la veille bien autrement que par une simple différence du plus au moins dans l'activité cérébrale.

Durant le sommeil, l'exhalation d'acide carbonique diminue sensiblement; elle s'abaisse de près de moitié, de la veille (*état de repos*) au sommeil, et de plus de moitié de la veille (*état de travail*) au sommeil (*Pettenkoffer* et *Voit*; *E. Smith*). D'après Sonden et Tigerstedt le rapport des quantités d'acide carbonique éliminé pendant l'état de veille, au repos, et pendant l'état de sommeil est égal à $\frac{145}{100}$ valeur moyenne; les deux valeurs extrêmes de ce rapport ont été de $\frac{169}{100}$ et $\frac{132}{100}$.

Il résulte de quelques expériences de Pettenkoffer et Voit, que durant le sommeil une certaine proportion d'oxygène s'accumule dans les organes sans reparaître à l'état d'acide carbonique, de telle sorte que le rapport $\frac{CO^2}{O^2}$, qui est de 0,8 au repos à l'état de veille, qui est de 1 à 1,2 pour un travail modéré, tombe à 0,55 ou 0,60 durant le sommeil.

Cette observation, depuis contredite et abandonnée par ses auteurs eux-mêmes, avait été déjà faite sur les animaux hibernants. Dans leur

beau travail, Regnault et Reiset remarquèrent que pendant le sommeil les marmottes engourdies expirent une quantité d'acide carbonique qui peut s'abaisser au 20[e] de ce qu'elle est chez ces mêmes animaux éveillés; mais ils observèrent en même temps que ces marmottes absorbent de l'azote et *augmentent même quelquefois de poids*. Ils découvrirent que cette augmentation provenait principalement d'une accumulation d'oxygène qui se fait durant le sommeil sans qu'il y ait exhalation proportionnelle d'acide carbonique([1]).

Les expériences de Sezelkow et de Ludwig ont aussi établi que le repos musculaire absolu introduit de l'oxygène dans l'économie sans dégagement équivalent d'acide carbonique.

A l'état de repos complet, et surtout durant le sommeil, à chaque 15 à 16 inspirations et expirations, succède une rémittence. L'inspiration s'arrête et reprend quelques secondes après, sans qu'il y ait compensation par amplitude ou fréquence plus grande des mouvements respiratoires (*A. Mosso*).

Variation diurne. — Suivant Richet et Hanriot, il y a une variation diurne dans l'intensité des échanges respiratoires, variation qui n'est pas en relation avec le repos. Dans le jeûne ou dans l'alimentation continue, les échanges vont en croissant de 8 h. du matin à 5 h. du soir; ils diminuent de 5 h. du soir à 8 h. du lendemain matin.

Alimentation. Régime. — Pour une même quantité d'oxygène absorbé, les carnivores produisent moins d'acide carbonique que les herbivores. Le quotient respiratoire $\frac{\text{vol. } CO^2}{\text{vol. } O^2}$ qui varie de 0,9 à 1, et qui est quelquefois plus grand que l'unité chez les herbivores, tombe chez les carnivores à 0,75. Dans les expériences de Regnault, la poule nourrie au grain a pour quotient respiratoire 0,758, et nourrie à la viande 0,555.

Pendant la digestion l'*excès* d'air inspiré croît de 1 litre à peu près par kilog. et par heure. Mais cet accroissement n'a lieu que 3 à 4 heures après le repas; il est précédé d'un minimum 1 heure et demie après l'ingestion de aliments. L'excrétion d'acide carbonique suit la même loi; le quotient respiratoire s'élève d'environ 1/7[e] (*Hanriot* et *Richet*).

L'acide carbonique expiré augmente en général avec la quantité relative de carbone contenue dans les aliments. Les graisses, sucres, matières amylacées, etc., en fournissent le plus : après un repas formé surtout

([1]) Voir leur Mémoire, *loc. cit.*, p. 435 et 446. Sace et Valentin, R. Dubois ont confirmé cette dernière observation. Ce dernier auteur a trouvé que la marmotte en torpeur consomme de 30 à 40 fois moins d'oxygène qu'à l'état de veille. Son quotient respiratoire $\frac{CO^2}{O}$ qui est 1 environ à l'état de veille, se rapproche de 0.5 durant le sommeil pendant lequel il use ses graisses, et produit un poids d'eau presque égal à celui de CO^2 éliminé.

d'aliments féculents et de pain, la quantité d'acide carbonique exhalé monte beaucoup par rapport à la proportion d'oxygène absorbé qui reste à peu près constante ou augmente très peu. Les expériences de Hanriot et Richet démontrent que, dans ces cas, le quotient respiratoire peut dépasser l'unité. L'autre produit de cette sorte de fermentation intra-organique anaérobie consiste en graisses dont s'enrichit l'organisme.

Les aliments gras et les aliments azotés ne modifient que peu le quotient respiratoire et l'activité de la respiration.

L'ingestion des aliments active les phénomènes de désintégration de l'organisme. Les quantités d'air respiré et d'acide carbonique expiré subissent dans la journée deux maximums et deux minimums correspondant aux deux repas et aux deux intervalles qui les séparent. On verra que le maximum de l'élimination de l'urée n'a lieu que quelques heures après ceux de l'acide carbonique exhalé par le poumon. Ces variations ne se confondent pas avec les variations diurnes.

Inanition ; Diète. — Pendant l'inanition, il se produit une diminution très notable de l'acide carbonique excrété et de l'hydrogène exhalé à l'état d'eau par les poumons. Chez une tourterelle soumise au jeûne absolu, Boussingault observa :

Après 1 jour de jeûne,	CO^2	exhalé en 1 heure	. . . . .	0,933
— 2 jours —	CO^2	—	. . . . .	0,417
— 5 jours —	CO^2	—	. . . . .	0,413

On remarque qu'après le 2ᵉ jour, la quantité d'acide carbonique ne décroît plus sensiblement. Même observation fut faite par Bidder et Schmidt, sur un chat inanitié. Chez l'homme, une fois l'état de jeûne établi au bout de 12 à 15 heures, la quantité absolue de CO^2 excrété, l'activité respiratoire et le quotient respiratoire (0.78) deviennent constants. L'excrétion de l'urée suit la même loi. Un chien de 32 kilos qui, bien nourri, expirait 840 gr. d'acide carbonique par jour, ne donnait plus que 289ᵍʳ,5 du même gaz après 10 jours de diète (*Pettenkoffer* et *Voit*).

Pour une même proportion d'oxygène absorbé, la proportion d'acide carbonique exhalé est moindre durant l'inanition qu'avec un régime moyen suffisant. (Tableau, p. 466). L'animal inanitié devient carnivore.

Les animaux privés d'aliments absorbent de l'azote dans certains cas. La quantité peut s'élever à 0,5 et quelquefois 1 pour 100 de l'oxygène assimilé par les poumons. L'observation a été faite surtout sur les oiseaux et sur les hibernants (*Regnault* et *Reiset*).

Le tableau suivant résume quelques-unes des expériences de Pettenkoffer et Voit relatives aux effets de l'abstinence sur les échanges pulmonaires chez l'homme :

Poids, en grammes, d'acide carbonique et d'eau exhalés, et d'oxygène absorbé, dans les états de jeûne, d'alimentation, de repos et de travail.

		ABSTINENCE		ALIMENTATION MIXTE			ALIMENTATION	
		Repos	Travail	Repos	Repos	Travail	riche en azote Repos	sans azote. Repos
CO^2 exhalé	jour . .	379	930	539	527	828	596	508
	nuit . .	316	257	404	403	306	442	331
	en 24 h.	695	1127	943	930	1134	1038	839
Oxygène absorbé	jour . .	420	922	469	418	795	566	523
	nuit . .	323	150	450	449	211	310	283
	en 24 h.	743	1072	919	867	1006	876	808
Eau exhalée	jour . .	463	1425	534	446	1035	644	566
	nuit . .	351	352	475	511	377	563	359
	en 24 h.	814	1777	1009	957	1412	1207	925
Urée des urines	jour . .	14,4	11,9	17,8	19,2	18,9	31,3	16,5
	nuit . .	11,9	13,1	17,6	18,0	18,4	38,4	11,2
	en 24 h.	26,3	25,0	35,4	37,2	37,3	69,7	27,7
Rapport $\frac{CO^2}{O^2}$	jour . .	0,66	0,73	0,84	0,92	0,67	0,77	0,71
	nuit . .	0,71	1,24	0,65	0,65	1,06	1,04	0,84
	en 24 h.	0,68	0,80	0,74	0,78	0,82	0,86	0,75

Il est remarquable de voir que durant l'abstinence le travail produit autant d'acide carbonique et dépense autant d'oxygène que si ce même travail était soutenu d'une alimentation mixte abondante : seule l'urée excrétée faiblit beaucoup chez le travailleur qui ne prend pas d'aliments. Le rapport de l'acide carbonique exhalé à l'oxygène absorbé en 24 heures reste presque constant ou s'abaisse un peu dans l'abstinence comme nous le disions. Pendant le jeûne, le travail consomme d'abord les graisses ; le rapport $\frac{CO^2}{O^2}$ s'élève alors à 1,24.

Menstruation. Grossesse. — L'écoulement menstruel périodique est sans doute la cause de la remarquable différence observée entre l'homme et la femme au point de vue de la variation de leur activité respiratoire à l'époque de la puberté. Chez l'homme la quantité de carbone brûlée par heure qui est, entre 10 et 15 ans, de 8 gr. environ, monte, chez l'adulte, à 12 gr. Au contraire, tandis que chez la jeune fille non réglée cette quantité est de 6 grammes environ, elle n'augmente pour ainsi dire pas chez la femme adulte jusqu'à la ménopause, époque où elle croît très sensiblement. La grossesse, en supprimant le flux menstruel, accroît aussi la quantité d'acide carbonique exhalé.

Influence de quelques états morbides. — Dans la fièvre on constate une augmentation de l'acide carbonique exhalé et de l'oxygène absorbé; le rapport vol. $\frac{CO^2}{O^2}$ reste à peu près constant [1]. Les observations ont été faites dans les cas de fièvres intermittentes, fièvres typhoïdes franches et aiguës ou simplement fièvres traumatiques. L'accroissement de l'acide carbonique dans la fièvre est des 20 à 50 centièmes par rapport à l'état normal, mais il n'est pas toujours proportionnel à l'augment de chaleur (*Sénator*). Toutefois, d'après Liebermeister, et aussi Leiden et Fränkel, l'élévation de la température est à peu près proportionnelle à CO^2 produit, au moins dans l'accès de fièvre intermittente :

	Exhalation de CO^2	Calories produites.
1re demi-heure	13,85	44
2e —	19,07	61
3e —	34,49	110
4e —	19,50	62
5e —	17,99	58
6e —	17,15	55

Si la fièvre prend un caractère pernicieux ou chronique, l'élimination d'acide carbonique diminue : Il en est ainsi dans les fièvres typhoïdes graves. Dans les phlegmasies pulmonaires et cardiaques, la phtisie, les fièvres éruptives, les diarrhées chroniques, la dysenterie, le choléra, l'acide carbonique exhalé diminue. Dans les maladies chroniques sans fièvre, la bronchite, etc., il semble demeurer à peu près normal.

Dans le charbon, la septicémie gangreneuse et autres maladies à microbes anaérobies, l'exhalation de l'acide carbonique est à peine diminuée par rapport à l'état normal, sauf dans la période ultime de la maladie (*Arloing*).

Dans la *chlorose* et la *leucémie*, le malade expire un peu plus d'acide carbonique et absorbe un peu moins d'oxygène qu'à l'état de santé. Cette observation due à Hanover a été confirmée par Pettenkoffer et Voit.

Les diabétiques inspirent moins d'oxygène et expirent moins d'acide carbonique et de vapeur d'eau que les individus sains :

		O absorbé.	CO^2 exhalé.	H^2O exhalé.
Diabétique	Jour	278gr0	359gr3	308gr6
	Nuit	294,2	300,0	302,7
	En 24 heures . .	572gr0	659gr3	611gr3
Individu sain, en 24 heures. .		709,0	911,5	828,0

Cette combustion imparfaite, accompagnée d'élimination de sucre,

[1] Cependant ce rapport est d'autant plus grand que la température est plus élevée.

produit chez ces malades un abaissement sensible de la température.

Chez les cholériques, Rayer et Doyère ont depuis longtemps constaté une diminution dans l'exhalation de l'acide carbonique et dans l'absorption de l'oxygène. Les gaz expirés ne contiennent généralement chez eux que 2 à 3 pour 100 d'acide carbonique, quantité qui s'abaisse même à 1,45 pour 100 dans les cas très graves. L'oxygène absorbé par les cholériques s'élève à peine à 1,75 pour 100 volumes d'air.

Dans l'urémie idiopathique où l'urée s'accumule dans le sang, dans l'ictère grave, le choléra, le typhus, la scarlatine, l'agonie, etc., les gaz expirés contiennent une petite quantité de carbonate d'ammoniaque.

Pendant l'état de léthargie hystérique, les échanges sont diminués, le volume d'air inspiré tombe de 13 litres (état normal) à $3^{lit},5$ ou 4 litres par heure et par kilogramme ; l'acide carbonique exhalé s'abaisse parallèlement de $0^{gr},650$ à $0^{gr},277$. Durant l'attaque de léthargie cataleptique, de 16 litres à l'état normal, la ventilation pulmonaire tombe à $0^{lit},14$, et l'acide carbonique expiré devient presque nul (*Richet* et *Hanriot*).

Action de quelques agents médicamenteux. — On sait depuis longtemps que l'ingestion des liquides alcooliques diminue la production de l'acide carbonique et l'activité respiratoire. Le thé, le café agissent de même. Il en est encore ainsi des huiles essentielles absorbées même en faible quantité, de l'antipyrine, de la morphine, des phénols, de la glycérine, du sulfate de quinine, etc.

Ce sont là des aliments ou des médicaments d'épargne qui agissent sur nos cellules comme le font les antiseptiques sur les organismes inférieurs, pour enrayer les fermentations intra-organiques des muscles et des glandes et la nutrition générale. Les lactates, les sucres, la caséine, le gluten, l'albumine augmentent au contraire l'activité respiratoire.

QUARANTIÈME LEÇON

VARIATIONS DE LA RESPIRATION AVEC L'ÉTAT DU MILIEU RESPIRÉ. PERSPIRATION CUTANÉE

Il nous reste à examiner les variations que subit la respiration si les conditions du sujet restant constantes, le milieu respirable vient à changer et lors qu'interviennent, par exemple, les variations de pression, d'humidité, de température, d'illumination, etc.

Pression. — Sur les montagnes, à des altitudes de 2000 à 5000 mètres, l'amplitude des inspirations n'est pas augmentée, elle serait plutôt un peu diminuée chez les individus qui y vivent d'ordinaire, mais le nombre des inspirations croît sensiblement[1]. Nous avons vu que la capacité respiratoire du sang augmente beaucoup dans ces cas, par suite de l'augmentation du fer et de l'hémoglobine du sang.

Lorsque la pression atmosphérique s'élève rapidement de 150 à 200 millimètres de mercure au-dessus de la normale, les mouvements respiratoires se ralentissent un peu; si l'air au contraire se raréfie, les inspirations deviennent plus rapides; mais les quantités d'acide carbonique produit et d'oxygène absorbé restent d'ailleurs sensiblement constantes.

Si les augmentations ou diminutions de pression dépassent $\frac{1}{5}$ ou $\frac{1}{2}$ atmosphère, on observe des phénomènes nouveaux étudiés surtout par P. Bert[2]. Pour une diminution d'un tiers d'atmosphère, les muscles se contractent plus faiblement lorsqu'on les excite; la respiration et le cœur se ralentissent; la pression cardiaque diminue; l'acide carbonique exhalé et l'oxygène absorbé décroissent; l'urée excrétée tombe bien au-dessous de la normale; enfin la température de l'animal s'abaisse. Voici quelques nombres moyens relatifs à la respiration du moineau :

Pression.	O consommé par heure.	CO^2 exhalé par heure.
760 millim.	145 c. c.	122 c. c.
500 —	118 —	97 —
300 —	80 —	65 —
240 —	70 —	57 —

Quant au poids de l'urée excrétée, on a pour le chien et par 24 heures :

	I.	II.
1er jour. *Chien respirant sous pression normale*	20gr0	19gr0
2e — *Le même soumis 6 heures à 1/2 atmosphère*	14,4	11,8
3e — *Le même revenu à la pression ordinaire*	36,8	15,4

La diminution des combustions organiques tient à la tension relative trop faible de l'oxygène dans l'air et non à la pression générale. On obtient des résultats identiques en faisant respirer des animaux dans des mélanges à pression normale d'azote et d'oxygène où ce dernier gaz n'existe plus que pour 10 à 5 volumes pour 100.

Aux pressions inférieures, la mort survient lorsque la *tension de l'oxygène* est réduite à la valeur de 35 millimètres de mercure (4,7 pour

(1) A. Mosso, *Arch. ital. de biolog.*, VII, 68.
(2) *Recherches sur l'influence que les modifications de la pression barométrique exercent sur les phénomènes de la vie* (p. 81 et 152) et *Compt. rend., Acad. sc.*, 1872 à 1874.

100 dans l'atmosphère respirée), au lieu de 155 millimètres qui est sa pression normale dans l'air, soit que cette diminution de l'oxygène résulte de l'absorption successive de ce gaz par l'animal placé dans une enceinte confinée d'où l'on enlève soigneusement l'acide carbonique produit tout en laissant la pression générale constante, soit que le départ d'oxygène soit amené par une diminution de la pression générale de l'air où vit l'animal.

Si au contraire la pression s'élève de une demi-atmosphère, des troubles sensibles de la circulation et de la respiration apparaissent. Sous une pression d'air de 1 100 ou 1 200 mm. de mercure, l'acide carbonique exhalé augmente et le nombre des pulsations cardiaques diminue. Au-dessus de cette limite l'acide carbonique produit commence à faiblir ; si l'on fait croître encore la pression, l'individu se plaint au contraire d'une sensation de froid [1]. Vierordt a confirmé ces observations.

P. Bert démontre que cet arrêt dans l'élimination de l'acide carbonique sous les hautes pressions et cette sensation de froid, indice d'une diminution de l'activité vitale, sont uniquement dus à la forte tension de l'oxygène. Si, laissant la tension constante dans le gaz respiré on augmente la pression par introduction d'azote dans l'enceinte, l'animal peut supporter plusieurs atmosphères sans en être incommodé. Mais si l'on enrichit en oxygène le gaz qu'il respire de façon à faire monter la tension relative de cet oxygène, et si l'on augmente en même temps la pression, les phénomènes d'inhibition des échanges nutritifs se produisent. Comme l'avaient déjà vu Regnault et Reiset, on peut faire vivre un animal dans un mélange de 60 volumes d'oxygène et 40 d'azote sans que la quantité d'oxygène consommé change sensiblement. Mais vient-on à augmenter la pression de l'oxygène jusqu'à $3^{ath},5$ soit en comprimant l'air jusqu'à $17^{ath},5$ soit en faisant vivre l'animal dans un mélange contenant 42 pour 100 d'oxygène et 58 d'azote (c'est-à-dire deux fois plus d'oxygène que dans l'air) et sous une pression de $8^{ath},8$, ou bien en lui donnant à respirer de l'oxygène pur sous une pression de $3^{ath},5$, dans les deux cas, l'animal chancelle, il est pris de contractions, de refroidissement des membres postérieurs, d'opisthotonos, et il meurt rapidement comme strychnisé.

On trouve dans ces cas 30 à 35 cent. cub. d'oxygène dissous dans 100 cent. cub. de sang dont le plasma se sursature, pour ainsi dire, d'oxygène et s'appauvrit en acide carbonique. En même temps la température de l'animal s'abaisse de 3 à 4 degrés, et les quantités d'acide carbonique expiré et d'oxygène absorbé diminuent beaucoup. Les combustions organiques s'affaiblissent donc comme l'indique aussi l'abaisse-

[1] *Compt. rend., Acad. sc.*, XI, 26.

ment du poids de l'urée qui décroît avec la pression et jusqu'à la mort.

L'oxygène parait donc agir comme un poisson tétanique violent quand il est respiré sous une pression de 2300 millimètres de mercure environ, soit 3 atmosphères et demie.

Ces faits, découverts par P. Bert, subissent des variantes légères d'une espèce à l'autre, mais ils sont généraux. Les animaux inférieurs, les microbes eux-mêmes, sont tués, paraît-il, sous des pressions d'oxygène de 4 à 5 atmosphères. Ce serait sur le protoplasma vivant que l'oxygène condensé exercerait son action nocive.

Il faut remarquer toutefois, en ce qui concerne les expériences sous pression réduite, que les recherches de P. Bert ont été faites en portant les animaux sous des pressions avec lesquelles on ne leur donnait pas toujours le temps de se mettre en équilibre. La respiration en montagne et la vie sur les hauts plateaux montrent qu'on peut fonctionner sous des pressions de 500 et même 450 mm. d'air. On a même pu sans grande gène vivre quelque temps dans des atmosphères à 370 mm. de pression. Mais si celle-ci baisse encore, il se produit les phénomènes dits du *mal de montagne* : fréquence du pouls, somnolence, refroidissement, lassitude, nausées, etc., encore ces symptômes paraissent-ils en grande partie provoqués par la fatigue qui accompagne l'ascension (*Jansen*)[1].

Composition de l'air respiré. — Si, laissant à l'oxygène sa pression normale, on remplace l'azote par un gaz inerte, les phénomènes respiratoires restent à peu près les mêmes; tout au plus les inspirations deviennent-elles un peu plus rapides dans le cas du mélange avec l'hydrogène pour compenser le refroidissement de l'animal qui s'accélère dans un gaz meilleur conducteur que l'air lui-même. Après les inhalations de mélanges d'oxygène et d'hydrogène, on a même constaté un sommeil profond et paisible. Si les proportions relatives d'oxygène et d'azote varient, les phénomènes respiratoires sont réglés, comme nous venons de le voir, par les pressions de l'oxygène qui ne peuvent dépasser impunément les limites que nous avons indiquées.

Mais si l'on introduit dans l'atmosphère respirée un gaz délétère, acide carbonique; oxyde de carbone, etc., des phénomènes d'empoisonnement se produisent suivant des lois nouvelles. Enfermons, comme Bert, des moineaux dans de l'air à 6 atmosphères; ils en épuiseront peu

(1) Les animaux et les hommes qui, après avoir vécu dans une atmosphère d'air comprimé, passent subitement ou très rapidement à une pression moindre, sont victimes d'accidents graves. Le sang, qui sous pression dissout une quantité sensiblement supérieure d'oxygène et d'azote, laisse dégager tout à coup ces gaz si l'on cesse tout à coup la pression, et ceux-ci, mis en liberté, peuvent déterminer la mort subite en s'accumulant et moussant dans le cœur et les gros vaisseaux. Ainsi divisés ces gaz empêchent en effet toute circulation. Ils sont formés de 70 à 80 pour 100 d'azote, et de 30 à 20 pour 100 d'acide carbonique.

à peu l'oxygène qu'ils remplaceront par un volume égal environ d'acide carbonique. Les oiseaux mourront lorsque cet air confiné renfermera 4,2 pour 100 d'acide carbonique, c'est-à-dire quand la tension de ce gaz sera de $\frac{4,2}{100} \times 6$ atmosphères ou de 190 mm. de pression totale. Cependant l'air renferme encore à ce moment 16 pour 100 d'oxygène, proportion très supérieure à celle qui suffirait à l'animal pour vivre dans un mélange d'oxygène et d'azote. Si la pression est de 1 atmosphère, les moineaux périront si l'acide carbonique arrive à 24,8 pour 100, c'est-à-dire encore à un quart d'atmosphère environ ou 190 mm. de pression. Si l'on introduit l'oiseau dans un mélange de 46 vol. d'oxygène et de 55 vol. d'azote, il périra lorsque le mélange contiendra 25 pour 100 d'acide carbonique, quoique les gaz respirés contiennent encore 21 vol. d'oxygène pour 100, c'est-à-dire autant d'oxygène que dans l'air normal. Il en serait de même si l'on enrichissait encore plus l'air en oxygène. Le gaz acide carbonique agit donc, non pas en privant l'animal d'oxygène, mais en l'intoxiquant dès que ce gaz vénéneux atteint la tension de 190 mm. de mercure, pression qui fait pénétrer de 107 à 120 cent. cub. d'acide carbonique dans 100 vol. de sang.

Le chiffre d'environ 25 pour 100 d'acide carbonique, limite où l'air devient toxique pour l'animal, varie avec les espèces. Il est de 50 pour 100 chez les rats ; de 15 à 17 pour 100 chez les reptiles, etc.

L'état de l'animal qui respire de l'air chargé d'acide carbonique se modifie bien avant que cet air devienne brutalement toxique : Gréhant, en faisant respirer à des chiens des atmosphères contenant successivement 1 à 10 pour 100 d'acide carbonique, a constaté que les quantités de cet acide expirées par l'animal s'abaissent à mesure que l'atmosphère ambiante s'en enrichit. Toutefois il s'établit une sorte de tolérance. Si, dans une cloche de verre contenant un oiseau, on introduit un oiseau de même espèce au moment où le premier commence à souffrir sensiblement, le second est presque aussitôt asphyxié (*Cl. Bernard*).

Les expériences faites sur les animaux de ferme montrent que la ventilation des chambres et des étables doit être telle que jamais les gaz respirés ne contiennent au delà de 1 pour 100 d'acide carbonique, et qu'en général, cette proportion doit être inférieure à 0 vol., 8 pour 1000.

Nous avons dit que des quantités de $\frac{1}{1\,000}$ et même $\frac{1}{10\,000}$ d'oxyde de carbone dans l'air introduisent une proportion très sensible de ce gaz toxique dans le sang. Un demi pour 100 d'oxyde de carbone dans l'atmosphère suffit pour tuer rapidement de jeunes oiseaux. Un vol. d'hydrogène sulfuré sur 1 500 ne permet pas à un passereau de vivre plus de quelques minutes ; 1 vol. sur 800 est mortel pour un chien ; 1 vol. sur 250 intoxique un cheval. Les gaz hydrogènes phosphorés, bioxyde

d'azote, cyanogène, acide cyanhydrique, sont plus toxiques encore.

L'ozone répandu en petite proportion dans l'air inspiré, diminue la capacité respiratoire du sang et la quantité d'acide carbonique expirée. On attribue quelquefois ces effets à la présence d'un peu de vapeur nitreuse dans ce gaz (?).

Etat hygrométrique. — L'état hygrométrique de l'air diminue l'exhalation de la vapeur d'eau par les poumons. Lehmann pensait que l'humidité favorise l'élimination de l'acide carbonique.

Température ambiante. — L'élévation de la température, en dilatant l'air, raréfie proportionnellement l'oxygène qui arrive au sang et de ce fait augmente le nombre des mouvements respiratoires. 100 volume d'air à 0° possèdent, à 40°, un volume égal à 120 vol., et toutes choses égales d'ailleurs, cette variation de volume d'une même quantité d'air nécessiterait un nombre d'inspirations supérieur de 1/5 au nombre normal, soit 21 à 22 inspirations au lieu de 18 par minute.

La température extérieure agit par un autre mécanisme encore sur l'absorption de l'oxygène et l'exhalation de CO^2. L'animal tend à maintenir sa température constante et, par conséquent, son activité respiratoire doit augmenter à mesure qu'augmente son besoin de calorification et que baisse la température ambiante. Lavoisier et Séguin, puis Crawford, avaient prévu cette conséquence et Letellier l'a vérifiée. Voici quelques-uns de ses nombres. Ils donnent en grammes l'acide carbonique expiré par heure à des températures croissantes :

	Cochon d'Inde.	Souris.	Tourterelle.
A 0°	3gr01	0gr27	0gr97
De 13 à 20°	2,08	0,25	0,68
De 30 à 40°	1,45	0,13	0,37

Les résultats suivants dus à Colasanti et à Finckler sont des moyennes observées sur des cobayes. Ils confirment les indications précédentes :

	Température extérieure.	Absorption d'oxygène par kilogr. et par heure.	Exhalation de CO^2 par kilogr. et par heure.	Rapport $\frac{CO^2}{O^2}$ en volume.
1re série (*Colasanti*).	16°9	1gr55	1gr85	0,86
	7°0	2,14	2,38	0,80
2e série (*Colasanti*).	21°3	1,62	1,97	0,88
	7°8	2,35	2,88	0,88
3e série (*Finckler*)..	26°2	1,60	2,09	0,94
	3°6	2,65	3,07	0,83

Citons enfin les nombres donnés par Voit, relatifs à un homme sain

du poids de 71 kilos, restant au repos dans la chambre respiratoire dont on faisait chaque jour varier la température ambiante :

Acide carbonique exhalé en 6 heures.

Température	4° 4	210 gr.	Température	24° 2	166 gr.
—	9° 0	192 —	—	26° 7	160 —
—	16° 2	158 —	—	30° 0	170 —

Ces dernières expériences nous montrent que l'élévation de température n'agit sensiblement plus pour diminuer l'exhalation de CO^2 à partir de 24 à 25°.

Liebermeister, Richet et Hanriot, ont remarqué que, sous l'influence du bain froid ou du froid, la quantité d'acide carbonique éliminée croît et reste en excès plusieurs heures encore après que l'individu s'est réchauffé ; puis elle tombe quelque temps au-dessous de la normale. Si la réfrigération augmente, soit par un froid ambiant rigoureux, soit grâce à un bain prolongé, la température de l'animal s'abaisse, la masse d'air inspirée et d'oxygène absorbé diminue, l'exhalation de l'acide carbonique décroît, et les animaux finissent par tomber dans un état léthargique rappelant le sommeil des hibernants.

Les animaux à sang froid exhalent plus d'acide carbonique si le milieu s'échauffe et combat leur engourdissement (*Spallanzani, Moleschott*) ; mais passée une certaine limite (14 à 18 degrés pour les grenouilles) l'acide carbonique diminue quand la chaleur ambiante augmente.

La température des animaux à sang chaud étant sensiblement constante, on voit qu'il leur faut dans les climats froids une quantité d'oxygène, et par conséquent d'aliments, plus grande que dans les climats chauds ; elle est moindre l'été que l'hiver de 1/5 environ.

Lumière et obscurité. — La lumière active les échanges respiratoires, et chose remarquable, son action sur la rétine suffit pour augmenter les exhalations pulmonaires et la perspiration cutanée. Les animaux aveugles ou munis de lunettes opaques absorbent moins d'oxygène et éliminent moins d'acide carbonique dans le rapport environ de 100, à la lumière, pour 87, à l'obscurité. Leur respiration diurne se rapproche alors sensiblement de la respiration nocturne. On sait depuis longtemps que les animaux s'engraissent plus vite s'ils vivent dans les ténèbres. Les rayons violets sont ceux qui excitent le moins les échanges gazeux pulmonaires et cutanés ; les jaunes, ceux qui les excitent le plus. Selmi et Piacentini, puis Pott, ont donné les nombres suivants :

Exhalation de l'acide carbonique dans les diverses lumières.

	Lumière blanche	Lumière rouge	Lumière jaune	Lumière verte	Lumière bleue	Lumière violette
D'après Selmi et Piacentini.	100	92,0	126	106	103,8	87,3
D'après Pott	100	93,4	174,8	128,5	122,6	86,9

Ces expériences ont été faites sur des chiens placés dans des chambres éclairées par des verres de couleur.

Les animaux à sang froid paraissent beaucoup moins sensibles à la lumière. Toutefois, on sait depuis longtemps que les grenouilles dégagent au soleil plus d'acide carbonique qu'à l'ombre.

PERSPIRATION CUTANÉE

La peau est le siège d'une exhalation et d'une absorption continues de matériaux gazeux. Cette *respiration cutanée* ou *perspiration* se distingue toutefois de la pulmonaire par le phénomène de l'hématose qui manque dans la perspiration. La respiration pulmonaire et la perspiration se complètent cependant et se suppléent quelquefois à tel point que, chez les animaux inférieurs, l'absorption de l'oxygène par la peau suffit à entretenir l'hématose et que, chez les êtres élevés dans l'échelle animale, les troubles de la perspiration se répercutent aussitôt sur les fonctions respiratoires.

Nous ne parlerons pas ici de la sueur versée à la surface de la peau et dont nous nous sommes déjà occupé. Nous n'étudierons que les échanges gazeux de la surface cutanée.

Grâce à la perspiration, la peau rejette sans cesse de la vapeur d'eau, de l'acide carbonique et un peu d'azote, en même temps qu'elle absorbe une petite quantité d'oxygène. Si nous mesurons l'activité perspiratoire par les dégagements d'acide carbonique dont elle est le siège, il semble que cette activité ne s'élève pas à la centième partie de celle des poumons, ainsi qu'il résulte des nombres suivants de Scharling :

	Poids en kilogr.	CO^2 exhalé en une heure		CO^2 exhalé par la peau en 24 heures
		par le poumon	par la peau	
Garçon de 9 ans 9 mois. . . .	22,0	20gr34	0gr181	4gr34
Petite fille de 10 ans	23,0	19,16	0,124	»
Jeune homme de 16 ans. . . .	57,7	34,28	0,181	4,34
Jeune femme de 19 ans. . . .	»	»	0,272	6,53
Homme de 28 ans	82,0	36,62	0,373	8,95

A cet égard, les auteurs ont d'ailleurs donné des résultats variables. L'acide carbonique exhalé par la peau serait chez l'adulte, et par 24 heures, de 3,87 suivant Aubert et Lange, de 6,80 d'après Fabini et Ronchi, de 14 suivant Abernethez et Röhrig. V. Regnault et Reiset ont trouvé pour les 24 heures :

	CO^2 exhalé par la peau de tout l'animal.	CO^2 total de la peau et du poumon.
Poule de 1^{kil},940.	0^{gr}553	52^{gr}37
Lapin de 2^{kil},425.	0,833	60,00
Chien de 7^{kil},159.	0,458	120,00

Les mêmes animaux ayant été placés dans un sac imperméable, la tête en dehors et respirant librement, on a analysé les gaz contenus dans le sac et trouvé, après 8 heures, pour 100 volumes.

	CO^2.	O.	Az.
Poule	0,27	20,76	78,57
Lapin	0,36	20,55	79,09
Chien	»	20,67	79,04

L'air primitif du sac contenant au début pour 100 volumes :

$$CO^2 = 0.035; \quad O = 20.8; \quad Az = 79.2,$$

on voit que l'azote est resté constant, ou qu'il n'en a été absorbé qu'une trace dans les deux derniers cas; que dans celui de la poule, il en a disparu un peu plus de un demi-volume pour 100, remarque déjà faite à propos de la respiration des oiseaux. Quant à l'oxygène, il a été absorbé dans les trois cas, mais en très minime proportion correspondant, à peu près, à la quantité d'acide carbonique exhalé.

L'élimination de l'acide carbonique perspiré augmente avec la température et avec l'exercice musculaire dans des proportions sensibles. Elle s'accélère aussi par l'activité digestive, le régime animal, la lumière : suivant Pott, les rayons jaunes seraient les plus excitants, ce qui paraît probable; suivant d'autres, ce seraient les violets. Les nombres suivants, dus à Aubert et Lange, résument ce que nous savons à cet égard :

Quantité relative d'acide carbonique exhalée par la peau.

Lumière . . .	100	Jeûne	100	Régime végétal.	100
Obscurité . . .	88	Digestion	112	— animal.	116

Si la température ambiante et l'activité musculaire augmentent,

l'acide carbonique exhalé par la peau croît rapidement et peut s'élever en 15 minutes à la quantité produite au repos par 24 heures. Gerlach, en faisant des expériences sur la jambe ou le bras d'un adulte, trouva pour 100 d'oxygène consommé : *acide carbonique perspiré pendant le repos*, 207 à 232 ; *pendant l'activité musculaire*, 610.

De l'azote est-il exhalé ou absorbé par la peau? Nous avons vu plus haut que les expériences de Regnault et Reiset indiquent tantôt une absorption, tantôt une exhalation cutanée de ce gaz. Ces auteurs ont démontré que chez les animaux bien portants les quantités de sels ammoniacaux, d'ammoniaque libre et d'azote des gaz perspirés ou expirés sont nulles ou extrêmement faibles. D'autres ont avancé que la peau dégageait, dans certains cas, une quantité très sensible d'azote.

L'élimination directe de la vapeur d'eau par la peau est difficile à distinguer de l'évaporation de la sueur. En admettant que les choses se passent pour la peau tout entière comme pour celle du bras, Röhrig, a trouvé que l'homme adulte élimine en 24 heures 200 gr. environ de vapeur d'eau par toute la surface cutanée. Cette exhalation est plus forte en certaines régions, joues, front, aisselle ; elle paraît plus forte à droite ; elle augmente avec la température ambiante, le travail musculaire ou cérébral, la digestion ; elle diminue avec l'humidité atmosphérique, la fatigue, durant la nuit. Jansen et Peipper admettent deux maximums, l'un vers midi, l'autre vers 8 heures du soir.

Chez les animaux inférieurs les échanges gazeux se font presque aussi activement par la peau que par les poumons. D'après les expériences de Regnault et Reiset, deux grenouilles intactes qui consommaient par kilo et par heure $0^{gr},076$ d'oxygène, en absorbèrent encore $0^{gr}055$ après qu'elles eurent été privées de poumons. Dans un autre cas, on trouva $0^{gr},105$ d'oxygène disparu pour des grenouilles avec poumons, et $0^{gr}066$ pour celles sans poumons. Les quantités d'acide carbonique exhalées suivaient les mêmes variations. Chez ces animaux la respiration cutanée est bien près de se confondre avec la pulmonaire ; elle la supplée partiellement. Elle la remplace entièrement chez les êtres placés encore plus bas dans l'échelle animale ; dénués à la fois de branchies et de poumons, ils ne respirent plus que par la peau.

DIGESTION

La digestion transforme les substances alimentaires en matières absorbables ou assimilables; *absorbables*, c'est-à-dire pouvant traverser la muqueuse du tube digestif et pénétrer dans le sang; *assimilables*, c'est-à-dire directement utilisables par les tissus qui s'en nourrissent.

La digestion proprement dite commence dans la bouche, se continue dans l'estomac et se finit dans l'intestin

QUARANTE ET UNIÈME LEÇON

DIGESTION BUCCALE. — SALIVE.

La *salive* est formée par l'ensemble des liquides qui sont déversés dans la bouche par différentes glandes situées au voisinage ou dans les parois de cette cavité. Ces glandes : *parotides*, *sous-maxillaires*, *sublinguales* et *buccales* produisent des liquides différant les uns des autres par leur origine et leurs propriétés. La *salive mixte* est par conséquent un liquide de constitution essentiellement variable, car la quantité et la composition de chacune des salives qui viennent la constituer varient suivant les conditions qui président à la sécrétion.

SALIVE MIXTE

La *salive mixte* de l'homme est un liquide transparent, un peu opalescent, filant et mousseux; à l'air, elle se trouble légèrement grâce à la précipitation d'une très faible quantité de carbonate de chaux que maintenait en solution le gaz carbonique de la salive.

Un adulte produit par jour de 600 à 1 200 grammes de salive mixte.

Les éléments salins contenus dans la salive sont des chlorures et des phosphates, des sels de potassium, de sodium, de calcium et de magnésium, enfin une petite quantité de carbonates solubles auxquels cette sécrétion doit sa réaction alcaline [1].

[1] La salive devient quelquefois acide dans la bouche : cette réaction est due à une fermentation lactique des parcelles alimentaires restées adhérentes aux gencives et aux dents. L'acide lactique corrode l'émail des dents et peut provoquer leur carie (*Magitot*).

1 000 parties de salive humaine contiennent :

	Eau.	Résidu sec.	Sels.
D'après Berzelius	992,90	7,10	1,90
— Frerichs	994,10	5,90	2,19
— Tiedemann et Gmelin. . .	988,30	11,70	»
— Jacubowitsch	995,16	4,84	1,82
— Lehmann.	994,06	5,94	»
— Hammerbacher.	994,20	5,80	2,21
— Wright.	988,10	11,90	3,40

Les salives mixtes du chien, de la vache, du cheval seraient plus riches en sels minéraux que la salive humaine :

	Eau.	Résidu sec.	Sels.
Salive de chien (*Schmidt*). . . .	989,80	10,20	6,63
Salive de cheval (*Lassaigne.*) .	992,00	8,00	6,08
Salive de vache (*Lassaigne.*) . .	990,70	9,30	8,86

L'analyse des matières minérales a donné les résultats suivants pour 1 000 parties de salive humaine d'après Jacubowitsch :

Acide phosphorique.	0,51
Soude	0,43
Chaux	0,03
Magnésie	0,01
Chlorures alcalins	0,84

100 parties de cendres de salive humaine mixte contiennent, d'après Hammerbacher :

Acide phosphorique.	18,848
— sulfurique	6,380
Chlore	18,352
Soude	9,593
Potasse.	45,714
Chaux	5,011
Magnésie	0,155

1 000 parties de salive mixte contiennent :

	Chien.	Cheval.	Vache.
Chlorures alcalins	5,82	4,92	2,85
Phosphate de soude.	0,82	»	2,49
Chaux et magnésie	0,15	»	0,10
Carbonates alcalins	»	1,08	3,38
	Jacubowitsch.	*Lassaigne.*	

Parmi les éléments organiques de la salive on a signalé une *mucine*, un *sulfocyanure* et une *substance albuminoïde*.

La mucine salivaire (précipitable par l'acide acétique et insoluble dans un excès), et plus particulièrement celle qu'on peut retirer des glandes sous-maxillaires de veau par macération dans l'eau, a été étudiée par divers auteurs (¹). Pour l'obtenir Hammarsten broie, en présence d'une petite quantité d'eau, des glandes sous-maxillaires de veau débarrassées de la plus grande partie du tissu graisseux qui les entoure. La liqueur filante, séparée par filtration, est additionnée d'acide chlorhydrique à 25 pour 100 jusqu'à ce que la teneur du liquide en acide atteigne 0,15 pour 100 : la mucine tout d'abord précipitée se redissout dans cet excès d'acide. On filtre et précipite cette solution chlorhydrique en la diluant de 5 volumes d'eau distillée. Ainsi obtenue, la mucine salivaire constitue une masse filante blanche ayant la composition centésimale :

$$C = 48,84;\ H = 6,80;\ Az = 12,32;\ S = 0,84;\ \text{Cendres} = 0,35$$

Mise en suspension dans l'eau, elle peut être dissoute par addition de très petites quantités d'alcalis et fournir des solutions neutres, incoagulables par la chaleur et précipitables par l'acide acétique même en excès. Bouillie avec les acides minéraux affaiblis, elle est dédoublée en substance albuminoïde et gomme animale $C^{12}H^{20}O^{10}, 2H^{2}O$ (²).

La salive renferme une petite quantité de sulfocyanures (*Treviranus, Tiedemann* et *Gmelin*). La présence de ces sels est révélée par les réactions suivantes : La salive fait apparaître des taches rougeâtres de sulfocyanure sur du papier imprégné de perchlorure de fer étendu. Placée sur des bandes de papier de Suède imprégnées de teinture de gaïac puis desséchées et trempées dans une solution de sulfate de cuivre à 1/2000, elle les colore fortement en bleu (*Böttger*).

Solera a indiqué une réaction extrêmement sensible de la salive : traitée par une goutte d'acide iodique étendu puis par l'empois d'amidon, la salive bleuit. Cette réaction révèle la présence d'un sulfocyanure. De toutes les substances reconnues dans cette sécrétion, ce sel jouit seul de la propriété de réduire l'acide iodique (³).

La quantité de sulfocyanure de potassium contenu dans la salive humaine mixte est très faible. Frerichs en a trouvé 0,01 pour 100; Jacubowitsch 0,006 pour 100; Lehmann 0,007 pour 100, Œhl de 0,00016 à 0,008 pour 100; Hammerbacher 0,004 pour 100. Dans cer-

(¹) OBOLENSKY (*Pflüger's Arch.*, IV, p. 336). — LANDWEHR (*Zeitschr f. physiol. Ch.*, V, p. 371). — HAMMARSTEN (*Zeitschr. f. physiol. Ch.*, XII, p. 163).

(²) LANDWEHR. *Zeitschr. f. physiol. Ch.*, VIII, 122.

(³) La réaction est assez sensible pour permettre de reconnaître 0gr,0000004 de sulfocyanure (*Maly's Jahresb. f. thier. Ch.*, 1877, p. 256).

tains cas la salive humaine ne donne pas d'indice de sulfocyanure de potassium (¹).

La salive contient des gaz qu'on peut extraire par la pompe : 100 grammes de salive mixte en fournissent environ 20 cent. cubes, dont 19 cent. cubes d'acide carbonique avec un peu d'oxygène et d'azote. Une quantité au moins égale d'acide carbonique reste combinée aux bases et ne se dégage que si l'on acidifie la liqueur.

On a depuis longtemps signalé le passage rapide dans la salive des bromures et des iodures lorsqu'ils sont pris comme médicaments. Il est douteux que les sels de mercure qu'on y rencontre, chez les malades qui font usage de ces préparations, soient éliminés par les glandes salivaires; il semble plus probable que ce métal provient de la desquamation épithéliale. Le sucre ne paraît pas exister dans la salive des diabétiques; Ritter affirme cependant l'y avoir trouvé. On a signalé l'acide urique dans celles des rhumatisants et des goutteux, chez les hépatisants, les malades de l'estomac ou de la peau, les névropathes (²).

Examinons maintenant chacune des salives qui viennent composer la salive mixte.

SALIVE SOUS-MAXILLAIRE

La salive sous-maxillaire humaine obtenue par cathétérisme du canal de Warthon est un liquide clair et visqueux, à réaction alcaline, déposant à l'air du carbonate de chaux. On n'a pas fait d'analyses de cette salive chez l'homme, mais on y a trouvé du sulfocyanure de potassium; 0,004 pour 100 d'après Œhl.

L'étude de la salive sous-maxillaire a été surtout faite chez le chien. C'est un liquide un peu visqueux, opalescent, riche en mucus, très alcalin. 1 000 parties de cette salive contiennent :

	Bidder et Schmidt		*Herter*	
	(*a*)	(*b*)	(*c*)	(*d*)
Eau.	994,40	991,45	994,39	991,32
Résidu sec.	5,60	8,55	5,61	8,68
—	—	—	—	—
Matières organiques	1,09	2,89	1,75	»
Mucine	0,66	»	0,62	2,60
Sels minéraux	3,86	5,66	3,87	7,33
CO^2 combiné.	0,44	»	0,44	»

(¹) La salive contiendrait, d'après Schœnbein, un azotite. Cet auteur ajoute à la salive de l'empois d'amidon, un peu de KI et quelques gouttes d'acide sulfurique étendu : la coloration bleue qui apparaît ainsi démontrerait l'existence d'acide azoteux, ou plus exactement d'un azotite. D'après Wuster, la salive fraîche ne contiendrait pas d'acide azoteux, mais de l'*eau oxygénée* qui produirait de l'acide nitreux aux dépens de l'ammoniaque (*Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft*, XXII, p. 1901). — Enfin suivant P. Carnot les salives contiennent un ferment oxydant qui, en quelques minutes, colore en violet la paraphénylène-diamine.

(²) Boucheron, *Compt. rend.*, t. C, 1308; et XCIII, 392.

Les sels minéraux de l'analyse (c) étaient formés de $SO^4K^2 = 0,21$; $KCl = 0,94$; $NaCl = 1,55$; $CO^3Na^2 = 0,90$; $CO^3Ca = 0,15$; $PO^4CaH = 0,113$.

1000 parties de salive sous-maxillaire contiennent :

	Vache.	Cheval.
Eau	991,14	992,50
Matières organiques	3,53	4,93
Sels	5,33	2,57
Carbonates alcalins	0,10	»
Chlorures alcalins	5,02	»
Phosphates alcalins	0,15	»
Phosphate de chaux	0,06	»
	(*Lassaigne.*)	(*Hofmeister.*)

Pflüger a déterminé la nature et la proportion des gaz de cette salive chez le chien. A 0° et 760 mm. de pression, 1000 cent. cub. donnent :

Gaz total dissous	267,0	313,0
Oxygène	5,2	7,9
Azote	9,2	10,4
Acide carbonique libre	522,8	294,7
Acide carbonique combiné	391,0	552,8

On sait que la glande sous-maxillaire reçoit des filets nerveux d'origines diverses, notamment des filets provenant de la corde du tympan par l'intermédiaire du nerf lingual, et des filets d'origine sympathique. L'excitation de chacun de ces nerfs donne lieu à une salive spéciale. Il y a donc lieu d'examiner les sécrétions produites par ces deux principaux modes d'excitation.

Salive sous-maxillaire de la corde. — C'est un liquide clair, un peu filant, à réaction alcaline. La même salive coule du canal de Warthon si l'on vient à exciter la langue et les joues avec un acide. Chez le chien elle laisse par litre de à 10 à 14 gr. de matériaux fixes, dont un tiers à peu près est organique. Sa densité varie de 1,004 à 1,006. On y trouve de l'albumine, un peu de mucine, des chlorures alcalins, des substances minérales, surtout des phosphates et des carbonates de magnésie et de chaux en partie combinés aux matières organiques. Ces sels forment souvent des concrétions et croûtes minces dans les conduits salivaires. On n'y rencontre ni sulfocyanates ni ptyaline.

Salive sous-maxillaire sympathique. — L'excitation du filet sympathique, aussi bien que l'action sur la bouche du poivre et des alcalins, produit une sécrétion blanchâtre, gluante, tenant en suspension des blocs gélatineux microscopiques partiellement solubles dans l'acide acétique. La salive ainsi produite devient quelquefois si épaisse qu'on peut

l'étirer en fils. Elle est très alcaline, et ne transforme que fort lentement l'amidon en sucre. Sa densité varie de 1,007 à 1,018.

SALIVE PAROTIDIENNE

La salive parotidienne, qu'on peut obtenir chez l'homme et les mammifères par cathétérisme du canal de Sténon, se distingue de la salive sous-maxillaire par sa liquidité plus grande et par l'absence de mucine. En voici trois analyses chez l'homme :

	Mitscherlich.	*Hoppe-Seyler.*	*Van Stetten.*
Eau	983,7 à 985,4	993,16	983,8
Résidu sec	14,6 à 16,3	6,84	16,2
Matières organiques	9,0	3,44	»
Sels	5,0	3,40	»

D'après Œhl, la salive parotidienne humaine contiendrait 0,03 pour 100 de sulfocyanure de potassium, c'est-à-dire plus que la salive mixte.

1000 parties de salive parotidienne de divers animaux contiennent :

	Chien.		Cheval.	Vache.	Bélier.
Eau	995,3	991,53	»	990,3	989,0
Résidu sec	4,7	8,47	»	9,7	11,0
Matières organiques	1,4	1,54	2,1 à 6,0	0,44	1,0
Sels minéraux	3,3	6,94	1,8 à 8,7	9,2	10,0
	Jacubowitsch	*Herter*	*Lehmann*	*Lassaigne*	

Les gaz de cette salive (mesurés à 0° et 760 de mercure) ont été déterminés chez l'homme par Külz. La moyenne des 11 analyses de cet auteur donne pour 100 centimètres cubes de salive parotidienne :

Gaz dissous	9,74
Oxygène	1,53
Azote	3,77
Gaz carbonique libre	4,44
Gaz carbonique des carbonates	65,16

SALIVE SUBLINGUALE. — SALIVE BUCCALE

Salive sublinguale. — De cette salive, difficile à obtenir pure, on sait seulement qu'elle est très visqueuse, très alcaline, fort riche en matières solides, mucine et sels inorganiques ; son résidu fixe serait de 27,50 pour 1000 d'après Heidenhain.

Salive buccale. — Les glandes contenues dans la muqueuse buccale secrètent un liquide peu abondant, visqueux et alcalin. On peut l'obtenir chez les animaux dont tous les canaux salivaires ont été liés.

Bidder et Schmidt ont réalisé cette expérience chez le chien. La salive buccale avait la composition suivante pour 1000 parties :

Eau.	990,02
Résidu sec	9,98
Matières organiques.	3,85
Sels (total)	6,13
Chlorures et phosphates de soude	5,30
Sels terreux.	0,83 [1]

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA SALIVE. — FERMENT SALIVAIRE

La salive possède la propriété de saccharifier l'amidon. Une solution d'empois d'amidon soumise à l'action de la salive à une température convenable perd la propriété de se colorer en bleu par l'iode et acquiert celle de réduire la liqueur de Fehling. L'amidon a donc été transformé.

Cette action présente les caractères communs des transformations diastasiques : la chaleur de 70° la fait disparaître. La salive contient donc un ferment soluble, capable de saccharifier l'amidon, un ferment saccharifiant ou amylolytique. On lui donne le nom de *ptyaline*.

Les produits de transformation de l'amidon par la salive sont des dextrines et un sucre.

Le sucre qui résulte de la transformation de l'amidon par la salive est dextrogyre et soluble dans l'alcool; il réduit la liqueur de Fehling et fermente par la levure de bière.

On a cru d'abord que ce sucre était de la glycose, $C^6H^{12}O^6$. On admet généralement aujourd'hui que c'est du *maltose*, $C^{12}H^{22}O^{11}$ [2] mélangé de dextrine et d'un peu de glycose [3].

Si, après action prolongée de la salive ou du malt sur l'empois, on sépare les dextrines de la solution, grâce à l'alcool fort, on peut con-

[1] **Calculs salivaires.** — Dans les canaux salivaires peuvent se faire des dépôts solides plus ou moins volumineux : leur composition est très variable. La proportion de leurs matières organiques oscille de 5 à 30 pour 100. Voici une analyse de calcul salivaire donnée par Magnier de la Source (*Revue mensuelle de méd. et de chir.*, avril 1878).

Eau.	3,33 pour 100	Phosphates solubles	2,56 pour 100
Matières organiques	20,95 —	Phosphate calcique.	72,50 —
Matières inorganiques . . .	75,72 —	Chlorures, carbonates. . . .	0,66 —

[2] Il convient de remarquer que la ptyaline et la diastase de l'orge ne sont pas absolument identiques : la *ptyaline* a son optimum d'action vers 40°, tandis que l'optimum de l'action du malt est entre 50 et 55°.

[3] Nasse (*Pflüger's Archiv*, XIV) a prétendu que ce sucre n'est ni du glycose, ni du maltose, mais un hydrate de carbone particulier auquel il donne le nom de *ptyalose*. Il se distinguerait du maltose en ce que, bouillie avec de l'acide sulfurique dilué, la solution de ptyalose acquerrait un pouvoir réducteur double ; dans les mêmes conditions le pouvoir réducteur de la solution de maltose augmenterait seulement dans la proportion de 3 à 2. Musculus et von Mering (*Zeitsch. für physiol. Ch.*, II, p. 403) reprenant cette étude, montrèrent que la ptyalose de Nasse est un mélange de maltose et de dextrines.

stater que ces dextrines ne sont plus attaquées par la diastase salivaire. La saccharification de l'amidon est donc essentiellement un dédoublement. Mais dans ce dédoublement il se fait successivement des dextrines de moins en moins condensées (érythrodextrine, achroodextrine α, β, γ), en même temps qu'il se produit une quantité proportionnelle de maltose (t. II, p. 247).

L'amidon cru est transformé comme l'amidon cuit; l'action est seulement moins vive; elle est assez rapide avec l'amidon de maïs et d'avoine, plus lente avec l'amidon d'orge et de blé, très lente avec ceux de pois et de pomme de terre.

Le glycogène se comporte comme l'amidon végétal. Pour les uns (*Nasse*) il se forme une ptyalose et une dextrine; pour d'autres (*Musculus et von Mering*) du maltose et des dextrines.

C'est vers 40° que la salive possède sa plus grande activité. A 10° elle est beaucoup moins efficace. Au voisinage de 0° elle l'est fort peu, mais elle saccharifie encore l'amidon. Soumise à une température de 60° pendant quelque temps, la salive perd définitivement sa propriété diastasique.

La neutralité des liqueurs est la condition la plus favorable à l'action du ferment amylolytique. Chittenden et Smith ont constaté qu'en neutralisant la salive par l'acide chlorhydrique très dilué on augmente son activité; de petites quantités de carbonate de soude ajoutées à la salive la diminuent au contraire. Mais il suffit que la salive contienne 0,003 pour 100 d'acide chlorhydrique pour que son pouvoir amylolytique soit complètement supprimé. Le suc gastrique produit le même effet : il arrête partiellement l'action de la salive et finit par détruire son ferment [1]. Mais l'influence de la salive paraît se poursuivre quelque temps dans l'estomac : Jacubowitsch a pu transformer de l'amidon en sucre par un mélange de salive humaine et de suc gastrique de chien, le mélange ayant une réaction alcaline, neutre, ou légèrement acide; le même auteur constata la présence de sucre dans l'estomac d'un chien à fistule gastrique, auquel il avait fait absorber de l'amidon. Schroeder a vérifié ces faits chez une femme à fistule gastrique.

Quelques agents antiseptiques rendent la salive inactive; tels sont l'acide salicylique et l'acide phénique à la dose de 5 pour 100; l'acide arsénieux est sans action.

La salive humaine mixte agit très énergiquement et très rapidement

[1] Lehmann, Frerichs, Schiff, Ebstein, ont admis que de petites quantités d'acides sont sans action sur le ferment amylolytique de la salive quel que soit l'acide, lactique, phosphorique, acétique, chlorhydrique, nitrique, sulfurique. Chittenden et Smith, Hammarsten, etc., ont établi que, dès que l'acide ajouté a saturé la totalité des substances basiques, et notamment des substances albuminoïdes de la salive, et qu'il reste un petit excès d'acide libre, la salive perd sa propriété physiologique.

sur l'amidon : d'après Solera, une solution d'empois d'amidon à 2,5 pour 100, additionnée de salive à 10°, contient déjà un corps réducteur après 12 secondes. On a prétendu à tort que les salives parotidienne et sous-maxillaire pures ne possèdent pas chez l'homme le pouvoir amylolytique : elles sont seulement moins actives, ou très exceptionnellement inactives. La salive des différentes espèces animales est plus ou moins énergique. Chez le chien, elle est peu active, ce n'est qu'après un contact de plusieurs heures, qu'avec une solution d'empois elle donne une quantité appréciable de sucre.

D'après Astaschewsky, les salives mixtes des animaux se rangeraient ainsi par ordre de puissance décroissante : rat, lapin, chien, mouton, chèvre. La salive parotidienne du cheval serait absolument inactive d'après Roux et d'après Goldschmidt.

On a prétendu que la salive des enfants nouveau-nés ne contient pas de ferment amylolytique. Schiffer ([1]) a constaté l'existence de ce ferment dans la salive d'enfants de 16 jours et de 2 mois. Korowin ([2]) a démontré que les macérations de glandes parotides d'enfants de quelques jours transforment l'amidon en sucre.

Ptyaline. — On a proposé divers procédés pour obtenir la ptyaline. Mialhe ([3]) précipite par 7 à 8 volumes d'alcool concentré la salive filtrée; le précipité obtenu possède un pouvoir saccharifiant très énergique. Conheim ajoute à la salive mixte une petite quantité d'acide phosphorique, puis de l'eau de chaux jusqu'à réaction alcaline. Le liquide séparé du précipité de phosphate de chaux qui se forme n'a qu'un faible pouvoir amylolytique : le précipité traité par l'eau fournit, au contraire, une liqueur active. Conheim obtient encore une liqueur aqueuse amylolytique, mais moins active, en précipitant la salive par 4 vol. d'alcool à 80° centig., laissant le précipité en contact avec l'alcool pendant quelques jours et reprenant ce précipité par l'eau.

Von Wittich fait digérer dans la glycérine les glandes salivaires broyées, précipite la solution glycérinée par l'alcool, et traite le précipité par l'eau.

A l'état le plus pur, la ptyaline constitue une substance blanche, amorphe, soluble dans l'eau, l'alcool affaibli, la glycérine. Elle ne présente pas la réaction xanthoprotéique; elle est toutefois azotée. Lorsqu'on la chauffe à l'air, elle dégage l'odeur de corne brûlée et laisse quelque peu de cendres.

Ses solutions ne précipitent ni par le bichlorure de mercure, ni par celui de platine, ni par le tanin, mais bien par les acétates de plomb.

([1]) *Maly's Jahresb. f. th. Ch.*, 1875, p. 205.
([2]) *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1873, p. 261.
([3]) *Compt. rend.*, 31 mars 1845.

QUARANTE-DEUXIÈME LEÇON

DIGESTION STOMACALE. — SUC GASTRIQUE.

Broyés par les dents et mêlés de salive, les aliments arrivent dans l'estomac, poche membraneuse formée de trois tuniques qui sont, de dehors en dedans : une tunique séreuse, une musculeuse et une muqueuse. La muqueuse gastrique a une épaisseur d'environ 1 millimètre; sa surface est recouverte d'un épithélium cylindrique ; sa partie la plus profonde contient une couche de glandes qui communiquent à la muqueuse une couleur blanc grisâtre pendant le repos, rosée ou rouge durant l'activité de l'organe. Ces glandes s'ouvrent dans une multitude de petites fossettes qui donnent à la surface interne de l'estomac son aspect velouté.

Glandes stomacales. — Les glandes stomacales sont de deux sortes : 1° les *glandes à mucus* qui se rencontrent partout, mais surtout dans l'antre du pylore. Elles sont formées comme par des invaginations de la muqueuse dont l'épithélium cylindrique, pénétrant dans la profondeur, va revêtir les parois des culs-de-sac de ces glandes. Leurs cellules deviennent opaques par l'acide acétique ;

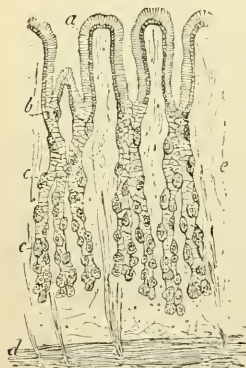


Fig. 69. — Glandes à pepsine de l'estomac.
a, ouverture du conduit glandulaire à la surface libre de la muqueuse ; *b*, cellules bordantes ou claires à acide chlorhydrique ; *c*, cellules à pepsine ou sombres ; *d*, *e*, fibres musculaires lisses.

2° Les *glandes à suc gastrique ou pepsinifères* (fig. 69) ; ce sont des glandes en tubes ou en grappes de 1/4 à 1/2 millimètre de long, clairsemées dans la région pylorique, abondantes dans le grand cul-de-sac stomacal, devenant plus transparentes au contact de l'acide acétique. L'orifice, et une partie du goulot de ces glandes, est tapissé de cellules épithéliales cylindriques; mais dans leur partie profonde, le canal central et ses embranchements sont garnis de cellules spéciales *c* appelées *adélomorphes* par Rollett, *principales* par Heidenhain, *centrales* par Langley, cellules irrégulièrement arrondies, de $0^{mm},014$ de diamètre, à contenu finement granuleux et à noyau. Elles remplissent presque uniquement le centre du conduit sécréteur et le fond de ce conduit, et se déchargent de leurs granulations pendant la sécrétion. A côté d'elles on trouve d'autres cellules *b* plus rares, plus pariétales, plus grosses, faisant comme hernie

au dehors : ce sont les cellules *délomorphes* de Rollett ou *pariétales* de Heidenhain. Celles-ci paraissent chargées de sécréter l'acide du suc stomacal tandis que les cellules granuleuses centrales ou principales produisent le ferment digestif des albuminoïdes, la *pepsine* (¹).

Les *glandes à mucus* sécrètent un mucus filant, alcalin ou neutre, riche en mucine, laissant de 1,5 à 2 pour 100 de matériaux fixes. Ce mucus dissout les matières albuminoïdes lorsqu'on l'acidule légèrement, ce qui semble indiquer qu'il est toujours mêlé d'un peu de pepsine qu'on ne saurait entièrement en séparer. Cette sécrétion muqueuse, plus abondante durant la digestion, ne cesse toutefois pas complètement dans l'intervalle des repas.

Les *glandes à suc gastrique* ont au contraire une activité intermittente. Si des aliments sont introduits dans l'estomac, la muqueuse rougit d'abord, puis de petites gouttelettes claires d'un liquide acide, se forment à l'orifice des glandes à pepsine ; par action réflexe, la surface tout entière se couvre bientôt de la même liqueur. L'abondance de cette sécrétion dépend en partie de la stimulation mécanique de l'estomac. Mais, quoique les parcelles d'os, les tendons, et même le sable à gros grains, etc., la produisent abondamment, le liquide sécrété par suite d'excitations purement mécaniques serait, d'après L. Corvisart, beaucoup moins riche en principes digestifs que celui qui se forme sous l'influence des aliments, surtout des aliments alcalins, de l'eau froide, de l'alcool et de l'éther.

Les alcalis dilués, le citron, les dextrines, le sucre, la soupe, etc., excitent surtout cette sécrétion. Elle obéit aux réflexes, aux impressions agréables du goût, de l'odorat, de la vue même des aliments. L'excitation du pneumogastrique stimule cette sécrétion, l'excitation des nerfs sympathiques qui sortent des ganglions semi-lunaires, l'inhibe au contraire (*Cl. Bernard*).

Cl. Bernard a montré que dans la profondeur de la glande, la cellule sécrétante, la cellule centrale, adélomorphe, reste alcaline. A un animal il injecte du ferrocyanure de potassium dans les veines et lui fait avaler en même temps un sel ferrique étendu. Le bleu de Prusse qui résulte de la réaction mutuelle de ces deux sels n'apparaît que dans le conduit de la glande qui est acide et non dans ses cellules centrales.

La quantité de suc gastrique qui se produit en 24 heures durant les digestions est évaluée au dixième environ du poids du corps de l'animal.

(¹) Chez la grenouille ces deux sortes de cellules sont séparées. Les glandes en cul-de-sac de l'estomac ne fournissent presque que de l'acide chlorhydrique (Langley), tandis que la pepsine est sécrétée par les glandes en grappe de l'œsophage. Voir aussi Contejean (*Compt. rend.*, t. CXII, p. 954.

SUC GASTRIQUE

Grâce à des fistules stomacales accidentelles, on a pu quelquefois puiser directement le suc gastrique dans l'estomac de l'homme. En 1834 W. Beaumont fit ainsi d'importantes observations sur un chasseur canadien porteur d'une de ces fistules, et en 1856 Ch. Richet put étudier ce même suc sur un jeune homme opéré de la gastrotomie [1]. Avant eux, Spalanzani s'était procuré du suc gastrique en faisant avaler une éponge attachée au bout d'une ficelle à un aigle apprivoisé; il retirait l'éponge imprégnée des sucs stomacaux de l'animal et recueillait le suc gastrique.

Mais depuis, Blondlot, et surtout Cl. Bernard, ont eu recours à la méthode des fistules stomacales artificielles qu'on pratique généralement sur de jeunes chiens vigoureux. Une canule spéciale en argent, à large goulot, à double pavillon pouvant s'appliquer plus ou moins exactement sur les rebords de la plaie lorsqu'on visse la partie interne de la canule sur le pavillon externe, passe à travers la fistule, et permet de pénétrer à volonté dans l'intérieur de l'estomac. Après l'entière cicatrisation de la plaie que provoque l'introduction de cette canule, le suc gastrique est redevenu normal et peut servir aux expériences pendant des mois.

Lorsqu'on veut le recueillir à l'état de pureté, on fait jeûner 24 heures l'animal, on le bâillonne pour éviter autant que possible que sa salive coule dans l'œsophage, et l'on introduit dans l'estomac, par l'ouverture de la canule, soit quelques gouttes d'éther, soit une plume d'oie qu'on promène à la surface de la muqueuse, soit des tendons. Après quelques instants on débouche la canule et on recueille le suc sécrété.

Le Dr Frémond a indiqué récemment un procédé permettant d'obtenir, chez le chien, du suc gastrique pur. Il sépare l'estomac de l'œsophage et du duodénum par deux sections portant sur le cardia et sur le pylore sans intéresser les vaisseaux. Il abouche l'extrémité inférieure de l'œsophage avec l'extrémité supérieure du duodénum pour rétablir la continuité du tube digestif; il ferme l'un des orifices de l'estomac, et fixe l'autre aux parois abdominales grâce à une suture. L'organe est alors complètement isolé; mais normalement irrigué et innervé, il fournit du suc gastrique pur quand on donne à manger à l'animal.

Le suc gastrique est caractérisé par sa réaction acide et par deux propriétés spéciales : celle de peptoniser les substances albuminoïdes, et celle de caséifier le lait. Il contient des combinaisons acides et deux ferments solubles, la *pepsine* et la caséase (ou *labferment* des Allemands) le ferment de la présure.

[1] *Compt. rend.*, LXXXIV. 450.

Propriétés et analyse chimique du suc gastrique.

Le suc gastrique humain, dans les cas où l'on peut l'obtenir pur de tout mélange, est un liquide clair, légèrement filant, à réaction acide. Il peut être chauffé sans se troubler notablement. Par évaporation dans le vide, il donne un résidu brun jaunâtre fortement acide. Par calcination, il laisse des cendres incolores, neutres ou faiblement alcalines, sur lesquelles les acides ne déterminent pas d'effervescence. Lorsqu'on le soumet à la distillation, de l'eau se dégage d'abord et il reste un liquide comme huileux. On peut élever progressivement la température de ce résidu jusqu'à 150° sans provoquer d'autre dégagement que celui de vapeur d'eau; mais si on le chauffe au-dessus de 150° il se fait des vapeurs d'acide chlorhydrique.

Le suc gastrique des animaux soit carnivores soit herbivores est aussi fortement acide : Bidder et Schmidt ont trouvé que pour neutraliser 100 gr. de ce suc gastrique (non mélangé de salive) il faut $0^{gr},356$ de potasse K^2O (moyenne de 9 déterminations); et que pour neutraliser 100 gr. de suc gastrique de mouton il faut $0^{gr},264$ de potasse K^2O. Chez le chien, la quantité de potasse nécessaire pour neutraliser 100 gr. de suc gastrique va de $0^{gr},260$ à $0^{gr},570$. Ces nombres ne sont donnés ici que comme indication, car cette acidité est très variable.

La chaleur, les acides ne déterminent pas de précipitation notable dans le suc gastrique. Les alcalis, les carbonates alcalins, l'ammoniaque au contraire y font naître un trouble surtout dû aux phosphates calcique et magnésien.

Le suc gastrique est pauvre en matières fixes : son résidu sec ne dépasse pas 30 pour 1000. Il comprend des matières organiques diverses et des matières minérales, ces dernières étant surtout des chlorures et des phosphates, des sels de sodium, de potassium, de calcium et d'ammonium. On n'y trouve pas de sulfates en quantité notable.

Un litre de suc gastrique contient d'après Schmidt :

	Homme	Chien	Chien	Mouton
Eau	994,40	973,06	971,17	986,14
Résidu sec	5,60	26,94	28,83	13,86
Substances organiques	3,19	17,13	17,34	4,05
HCl [1]	0,20	3,34	2,34	1,23
$CaCl^2$	0,06	0,26	1,66	0,11
NaCl	1,46	2,50	3,15	4,37
KCl	0,55	1,12	1,07	1,52
AzH^4Cl	»	0,47	0,54	0,47
$(PO^4)^2Ca^3$	0,125	1,73	2,29	1,18
$(PO^4)^2Mg^3$		0,23	0,32	0,57
PO^4FeH		0,08	0,12	0,33

[1] Dans les analyses que nous donnons ici, nous exprimons l'acidité en acide chlorhydrique.

Acidité du suc gastrique. Le suc gastrique est acide : il rougit très fortement le papier de tournesol. Tous les auteurs sont d'accord sur ce fait. Mais pour les uns, c'est de l'acide chlorhydrique, pour d'autres, de l'acide lactique, du phosphate acide de chaux, ou des combinaisons organiques chlorées qui l'acidifient.

Lorsqu'on soumet le suc gastrique à la distillation il dégage, vers 150°, avons-nous dit, des vapeurs contenant de l'acide chlorhydrique. Prout, Braconnot, Tiedemann et Gmelin, ont conclu qu'il contenait cet acide à l'état de liberté. Mais Lehmann, Cl. Bernard et Barreswil, etc., firent observer qu'un acide organique fixe, par exemple l'acide lactique, agissant sur les chlorures métalliques, peut produire un semblable dégagement d'acide chlorhydrique. Or le suc gastrique contient un acide organique fixe. En effet l'oxalate de chaux se dissout dans les acides minéraux et ne se dissout pas dans les acides organiques. Le suc gastrique ne dissout pas l'oxalate de chaux. Il ne semble donc pas contenir d'acide minéral. D'autre part les acides à la température d'ébullition intervertissent le sucre de canne, énergiquement lorsqu'ils sont minéraux, très faiblement s'ils sont organiques. Le suc gastrique n'intervertit pas une solution de sucre avec la même énergie qu'une liqueur chlorhydrique de même acidité.

A ces objections relatives à la présence de l'acide chlorhydrique libre dans ce suc on a répondu, que l'oxalate de chaux ne se dissout que très difficilement dans l'acide chlorhydrique très dilué, surtout en présence de phosphates, et que si le suc gastrique intervertit un peu moins énergiquement le sucre de canne qu'un acide minéral, il agit beaucoup plus énergiquement qu'un acide organique.

Ces observations semblent donc établir que le suc gastrique contient l'acide chlorhydrique dans un état spécial, faiblement combiné. Elles ne prouvent pas qu'il ne contienne pas d'acide organique fixe.

Or le suc gastrique contient notoirement de tels acides, en particulier de l'acide lactique de fermentation que Lehmann, Heintz, etc., en ont extrait; et en présence de l'acide chlorhydrique, acide minéral, il ne saurait être qu'à l'état libre, au moins partiellement.

A ces expériences C. Schmidt objecte que si l'on recueille le suc gastrique de carnivores à jeun depuis 20 heures au moins on n'y trouve plus d'acide lactique; que si on rencontre ce dernier chez les herbivores, c'est que ces animaux ne sont jamais à jeun, et que les aliments subissent dans leur estomac des fermentations diverses, parmi lesquelles en première ligne la fermentation lactique. L'acide lactique

Il est bon de remarquer dès à présent que cet acide n'est pas nécessairement libre dans le suc gastrique, mais peut s'y trouver à l'état de combinaisons acides organiques. Nous développerons et discuterons ce point plus loin.

serait en un mot le produit d'une fermentation accessoire, et non l'agent de la digestion.

Prout, puis C. Schmidt, ont donné la démonstration que l'acide du suc gastrique est bien l'acide chlorhydrique. Si en effet dans un suc gastrique on détermine d'une part tout le chlore contenu dans un volume donné, et d'autre part toutes ses bases métalliques, on trouve une quantité de chlore supérieure à celle qui serait nécessaire pour saturer toutes ces bases, bien qu'une partie de celles-ci soit déjà saturée dans le suc gastrique par de l'acide phosphorique. Il y a donc dans le suc gastrique un excès de chlore.

Cet excès de chlore est à l'état d'acide chlorhydrique, car, si l'on détermine d'une part l'acidité d'un suc gastrique en le neutralisant par une solution titrée de soude, et si, d'autre part, on calcule la quantité d'acide chlorhydrique correspondant à l'excès de chlore (après saturation des bases par l'acide phosphorique et par une quantité convenable de chlore), on obtient des nombres sensiblement égaux ([1]).

De cette démonstration il résulte sans conteste que l'acidité du suc gastrique est due à de l'acide chlorhydrique, ou du moins à des composés chlorés acides ayant pour une même proportion de chlore la même acidité (aptes à saturer la soude titrée) que l'acide chlorhydrique. Cet acide peut être extrait du suc gastrique par des manipulations incapables de décomposer les chlorures métalliques : Rabuteau fait digérer de la quinine dans du suc gastrique à une température de 50°, il évapore à siccité, puis épuise le résidu par l'alcool amylique qui dissout le chlorhydrate de quinine ; or, celui-ci n'a pu se former qu'aux dépens d'acide chlorhydrique libre ou très faiblement combiné, car la quinine ne déplace pas le chlore des chlorures métalliques.

Cet acide chlorhydrique est-il libre ou faiblement combiné?

Lorsqu'on agite avec son volume d'éther de l'eau ayant dissous de l'acide lactique de fermentation, la quantité d'acide qui reste dans l'eau étant égale à 10, celle qui passe dans l'éther est de 1 ; le rapport 10 : 1 est le coefficient de partage de cet acide entre l'éther et l'eau. Ce coefficient eût été de 4 : 1 pour l'acide paralactique. Si l'on emploie une

([1]) On a proposé un certain nombre de réactions de coloration pour démontrer dans ce suc l'existence d'acide chlorhydrique libre. C'est ainsi que le suc gastrique normal colore en rouge une solution contenant un sulfocyanure d'alcali et du tartrate ou du citrate de fer ; fait passer au bleu violacé le violet de méthyle ; transforme la solution orangée de tropéoline en liqueur lilas ; bleuit très fortement le papier rouge congo ; fait passer au rouge rosé la matière colorante rouge bleuâtre du vin et la couleur bleue des myrtilles ; rougit le réactif de Gunzburg (2 parties de phloroglucine et 1 partie de vanilline dissoutes dans 30 parties d'esprit de vin) ; colore en rouge pourpre le réactif de Boas (5 grammes de résorcine et 3 grammes de saccharose dissoute dans 100 centimètres cubes d'alcool étendu). Toutes ces réactions caractérisent les acides minéraux libres et les distinguent des acides organiques. Mais elles sont toutes insuffisantes à démontrer que l'acide minéral est libre et non pas faiblement uni à une combinaison organique dissociable par l'eau.

solution d'acide chlorhydrique au *même titre*, ce coefficient est supérieur à 500. Or, le coefficient de partage de l'acide du suc gastrique frais entre l'eau et l'éther a été trouvé par Ch. Richet de 217. Ch. Richet en conclut que l'acide chlorhydrique du suc gastrique ne se comporte pas comme s'il était libre (auquel cas on trouverait le coefficient 500), mais vu le haut coefficient 217, il conclut que cet acide est faiblement uni à des corps tels que les amides divers que l'on trouve dans ce suc.

Ch. Richet a aussi constaté que si l'on soumet le suc gastrique à la dialyse, le quart des chlorures métalliques de ce suc passe dans le liquide extérieur aussi vite que le vingt-cinquième de l'acide chlorhydrique; tandis que pour un mélange d'acide chimiquemnet libre et de chlorures métalliques, ce sont ces derniers qui dialysent le plus lentement. Ces faits démontrent qu'une partie au moins de l'acide chlorhydrique du suc gastrique n'est pas libre, mais est à l'état de combinaisons acides.

Les solutions d'acide chlorhydrique dégagent dans le vide partiel à une température de 60 à 80° des vapeurs acides; le suc gastrique ne donne dans ces conditions aucun dégagement de vapeurs chlorhydriques, au moins le suc gastrique normal. Donc ce suc en possédant la plupart des propriétés des solutions aqueuses d'acide chlorhydrique, n'en possède pas toutes les propriétés caractéristiques. Il ne contient pas normalement d'acide chlorhydrique à proprement parler libre; mais seulement dans un état de combinaison très instable qui, vis-à-vis des réactifs colorants ou des bases organiques, lui laisse toute son activité.

On a proposé de nombreuses méthodes pour doser dans le suc gastrique l'acide chlorhydrique qui peut s'y trouver soit libre, soit faiblement combiné. Aucune n'est pleinement satisfaisante. Nous nous bornerons à résumer les principales [1].

S'appuyant sur cette remarque que les sels acides du suc gastrique n'attaquent pas le carbonate de chaux, tandis que l'acide chlorhydrique de ce suc en chasse le gaz carbonique, Leo [2], après avoir enlevé autant que possible les acides organiques par l'éther, fait deux déterminations acidimétriques : la première dans le suc gastrique, la seconde dans ce

(1) Mörner (*Jahresb. f. th. Ch.*, 1889, p. 253) détermine la quantité de solution alcaline qu'il faut ajouter au suc gastrique, pour lui faire perdre la propriété de bleuir le papier rouge congo.

Jolles (*Jahresb. f. th. Ch.*, 1890, p. 241) neutralise le suc gastrique par une solution alcaline en présence d'éosine, jusqu'à ce que la fluorescence et les bandes d'absorption de cette matière colorante apparaissent.

La méthode d'Hoffmann (*Jahresb. f. th. Ch.*, 1889, p. 256) consiste essentiellement à comparer l'action d'un suc gastrique donné, et d'une solution titrée d'acide chlorhydrique sur une solution de sucre de canne, et à en déduire par une proportion l'acide chlorhydrique du suc gastrique.

(2) *Jahresb. f. th. Ch.*, 1889, p. 248.

suc additionné de carbonate de chaux, bouilli et filtré. La différence des deux nombres obtenus représente l'acide *dit libre* ou *du moins* neutralisable par le carbonate de chaux ([1]).

La méthode de Rabuteau consiste à transformer l'acide chlorhydrique du suc gastrique en chlorhydrate de quinine, en faisant macérer de l'hydrate de quinine dans le suc gastrique, à extraire par l'alcool amylique le chlorhydrate de quinine formé, et à doser le chlore de ce sel à l'état de chlorure d'argent par liqueur titrée ([2]).

Mathieu et Rémond ([3]), pour déterminer les divers facteurs de l'acidité gastrique, dosent premièrement l'acidité totale au moyen de soude titrée et de phénolphtaléïne ; dans cette acidité, ils distinguent l'acidité due aux acides organiques, qu'ils séparent par l'éther, et l'acidité due aux combinaisons minérales, qu'ils obtiennent par différence. Ils évaporent ensuite au bain-marie une quantité nouvelle bien pesée de suc gastrique, et dans le résidu ils déterminent de nouveau l'acidité minérale par les mêmes procédés que précédemment. La différence des acidités totales avant et après évaporation au bain-marie donne l'acidité des produits volatils. Ces produits volatils comprennent eux-mêmes deux parties : les combinaisons organiques et l'acide chlorhydrique. On peut connaître la valeur acidimétrique des combinaisons organiques volatiles en retranchant l'une de l'autre les valeurs obtenues pour l'acidité organique avant et après l'évaporation. Cette valeur connue, le reste représente l'acide chlorhydrique volatilisé, c'est-à-dire libre.

Cette méthode, l'une des moins imparfaites, a toutefois comme la suivante un défaut que nous ferons connaître tout à l'heure.

Hayem et Winter ([4]) se sont proposés de doser séparément le *chlore total T*; le *chlore à l'état d'acide chlorhydrique H*; le *chlore faiblement combiné* aux corps organiques *C*.

1° Pour doser *T* (*chlore total*), cinq centimètres cubes de liqueur sont séchés, calcinés *modérément* en présence d'une petite quantité de carbonate de soude, puis avec un peu d'acide nitrique et de carbonate sodique en léger excès. On dose le chlore, dans le résidu, grâce à une liqueur titrée de nitrate d'argent en présence du chromate de potasse;

2° Pour le dosage de *H* (*chlore à l'état d'acide* HCl *libre*), on agit comme dans le cas précédent, mais après avoir chassé au préalable

([1]) La méthode de Sjösvist (*Zeitsch. f. physiolog. Chem.*, ch. XIII, p. 1) qui emploie le carbonate de baryum et dose la baryte restée soluble dans les cendres n'est qu'une variante de la méthode de Jaksch (*Maly's Jahresb. f. th. Ch.*, 1889, p. 255).

([2]) La méthode de Cahn et von Mering ne diffère de la méthode de Rabuteau que par la substitution de la cinchonine à la quinine, et du chloroforme à l'alcool amylique (*Jahresb. f. th. Chem.*, 1886, p. 243).

([3]) *Comptes-rendus de la Société de biologie*, XXXXII, p. 613 et 665.

([4]) *Du chimisme stomacal*, Paris, 1891.

l'acide chlorhydrique libre par évaporation complète du liquide au bain-marie. La différence des deux dosages 1° et 2° donne le chlore répondant à HCl libre;

3° Pour le *dosage de C (chlore combiné faiblement aux matières peptonisables, aux acides amidés et à l'ammoniaque, et exprimé en* HCl), on agit comme au 2°; mais après évaporation du liquide, on calcine légèrement le résidu pour détruire les matières organiques et dissocier les combinaisons faibles de HCl. Le chlore restant après l'évaporation (2°), diminué du chlore après calcination (3°) représente le chlore faiblement uni aux matières organiques.

4° Le chlore restant après calcination représente le chlore fixe presque entièrement minéral.

Remarquons que dans cette méthode ingénieuse, qui rappelle celle de Schmidt, aussi bien que dans la précédente, on tend à augmenter *H* aux dépens de *C*, et à diminuer aussi *C* des quantités d'acide chlorhydrique qui peuvent se fixer sur les matières minérales ou organiques pendant la calcination.

Telles sont parmi les très nombreuses méthodes publiées, celles qui sont les plus recommandables pour doser les divers facteurs de l'acidité du suc gastrique.

En résumé l'acidité libre mesurée par saturation de ce suc en présence des divers indicateurs, varie sensiblement avec chaque indicateur (tournesol, éosine, rouge congo, phénolphtaléine)... Elle varie aussi lorsqu'on prend comme mesure de cette acidité la quantité de quinine ou de cinchonine qui entre en solution dans ce suc pour se redissoudre ensuite dans l'alcool amylique ou dans le chloroforme.

D'ailleurs, cette acidité ainsi déterminée, aussi bien que l'acidité volatile, n'est pas absolument imputable à de l'acide chlorhydrique *libre*, mais à toute combinaison instable de cet acide ayant même pouvoir acidifiant par rapport aux alcalis, et agissant comme s'il était libre en présence des divers indicateurs

Dans toutes les méthodes où l'on dose l'acidité volatile *par différence* après dessiccation du suc gastrique *non saturé*, on commet une double erreur : d'une part la réaction de l'acide chlorhydrique sur les phosphates alcalins et terreux fixe une partie de cet acide (erreur *en moins* sur l'appréciation de HCl libre); de l'autre l'action des phosphates acides du suc gastrique sur les chlorures fixes chasse une partie du chlore de ces chlorures à l'état d'acide chlorhydrique (erreur *en trop* sur l'appréciation de HCl préexistant).

Enfin les sels ammoniacaux, en particulier le chlorure d'ammonium du suc gastrique, sont dissociés durant la dessiccation, et le chlore correspondant est aussi perdu et dosé comme acide chlorhydrique libre.

C'est pour éviter ces causes d'erreur multiples que l'auteur de cet ouvrage emploie la méthode suivante :

On prend 5 centimètres cubes de suc gastrique ou du contenu stomacal filtré et l'on ajoute, à saturation exacte, en présence de phénolphtaléine de la soude titrée. La quantité qui en est nécessaire mesure l'acidité totale T. On dessèche et calcine légèrement cette liqueur et on détermine l'alcalinité finale des cendres. Elle est due aux sels des acides organiques primitivement libres qui en se détruisant ont laissé du carbonate de soude. Cette alcalinité, calculée en acide chlorhydrique, donne l'acidité B correspondant aux acides organiques [1]. T — B représente l'acidité d'origine minérale de ce suc.

D'autre part on verse trois fois 5 centimètres cubes exactement mesurés de ce même suc gastrique dans trois petites capsules. La première est sursaturée de soude exempte de chlore, et dans le résidu légèrement calciné on dose le *chlore total* (a). La seconde est directement et juste à point saturée de soude, puis calcinée comme la précédente. On y dose encore le chlore résiduel (b). La différence ($a-b$) de ces deux dosages donne le chlore volatilisé à l'état de sel ammoniac, etc. Enfin la troisième est évaporée telle quelle, rôtie au bain de sable vers 350°, puis le chlore restant c y est encore dosé. La différence ($a-c$) donne le chlore à l'état volatil (c'est-à-dire HCl + sel ammoniac + etc.) ; d'autre part $(a-c)-(a-b)$, c'est-à-dire $b-c$ donne le chlore volatilisé à l'état d'acide chlorhydrique. L'acidité minérale totale, T — B ci-dessus, diminuée de l'acidité due à l'acide chlorhydrique ($b-c$) ou $T-B-b+c$ donne l'acidité minérale due aux phosphates et autres sels minéraux acides [2] :

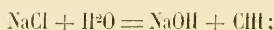
Origine de l'acide chlorhydrique du suc gastrique. — Quelle est l'origine de l'acide chlorhydrique du suc normal ? Il paraît certain qu'il résulte de la décomposition du chlorure de sodium suivant un mécanisme inconnu qui fait passer proportionnellement de la soude en excès dans le sang. De fait, le chlorure de sodium absorbé durant la

[1] On n'a pas à craindre ici le départ des sels ammoniacaux qui ne change rien à l'alcalinité finale ; ni les réactions des phosphates et autres sels acides qui sont saturés de soude.

[2] Les méthodes de Seemann (*Maly's Jahresb. f. Th. Chem.*, 1882, p. 248), et celle de von Mierzynski, *ibid.*, 1892, p. 278) ont été données pour doser et différencier ces divers facteurs de l'acidité. Elles sont imparfaites, parce qu'elles ne tiennent pas compte de la volatilité et de la dissociation des sels ammoniacaux, ni des doubles décompositions dues aux évaporations des liqueurs acides complexes.

M. P. Laurent a donné la méthode rapide suivante fondée sur ce fait qu'en présence d'alcool, les acides minéraux seuls décomposeraient le carbonate de chaux. On prend 5 c. c. de suc gastrique, on ajoute 50 c. c. d'alcool neutre et absolu et on titre à la liqueur décinormale de soude avec la phtaléine du phénol. Soit n la soude employée. On refait la même opération sur 5 autres centimètres cubes après addition de carbonate de chaux ; soit n' la nouvelle quantité de soude nécessaire. On a $n - n' =$ HCl *libre*. La valeur n' répond aux *acides organiques*. L'accord est presque complet avec les résultats fournis par la méthode de Hayem et Winter.

digestion augmente l'acidité du suc gastrique ; d'autre part, les urines, acides lors du repos stomacal, deviennent neutres et quelquefois légèrement alcalines au moment de la digestion démontrant ainsi la tendance de l'économie à se débarrasser de l'excès d'alcali mis en liberté par la sécrétion acide de l'estomac. Le sel marin du sang paraît donc décomposé dans les glandes gastriques suivant l'équation :



$$NaCl + H^2O = NaOH + ClH;$$

mais l'agent direct de cette décomposition nous échappe. Maly pense qu'il n'est autre que l'acide lactique ; Landwehr admet que la mucine qui baigne les glandes gastriques est dédoublée par un ferment spécial au moment de l'activité stomacale, d'où résulterait un hydrate de carbone, la *gomme animale*, qui se décomposerait en donnant de l'acide lactique ; celui-ci, en agissant à son tour sur NaCl, formerait de l'acide chlorhydrique et du lactate de soude. En fait, Drechsel paraît avoir démontré que le sang s'enrichit en acide lactique pendant la digestion.

D'autres auteurs considèrent que le chlorure de sodium du plasma sanguin est dissocié en très minime partie en soude et acide chlorhydrique ; ils imaginent que la muqueuse gastrique possède la propriété d'éliminer tout particulièrement du plasma cet acide chlorhydrique libre, qui se reforme au fur et à mesure de son élimination par l'estomac.

Variation, suivant les aliments, des produits sécrétés par l'estomac. — Si l'on fait ingérer à un homme sain du blanc d'œuf coagulé, on ne trouve dans son estomac qu'un seul acide, l'acide chlorhydrique. Il apparaît au bout de 10 minutes, augmente quelque temps et décroît ensuite. Le maximum d'acidité est atteint au bout de 30 à 45 minutes et la digestion est terminée après 60 à 90 minutes. L'acide chlorhydrique reste combiné aux albuminoïdes, et la pepsine croît et décroît généralement comme lui.

L'ingestion d'empois d'amidon provoque la sécrétion du même suc gastrique ; il apparaît aussi après 10 minutes. Pendant quelque temps la ptyaline continue à transformer l'amidon, mais son activité disparaît dès que l'acidité de la liqueur s'élève même à 1 pour 10 000 (*Nylen ; Boas ; Ewald*). Avec l'amidon ou le sucre on n'extrait de l'estomac, après 1 heure, que des traces (2 pour 10 000) d'acide lactique.

A la suite d'un repas mixte de viande et de pain, ou de pain seulement, on ne trouve durant les premières heures que de l'acide sarcolactique. Au bout d'une heure environ l'acide chlorhydrique apparaît et l'acide lactique tend à disparaître. Après 60 à 90 minutes la quantité d'acide chlorhydrique est à son maximum ; il reste ensuite seul ou presque seul jusqu'à la fin (*Ewald*). Rosenheim a trouvé que pour un repas de 50 gr. de pain et 150 gr. d'eau, l'estomac contient au bout d'un

quart d'heure 0,2 de HCl pour 1000 de suc et au bout de 30 minutes, 1 pour 1000; tandis que du début à la fin, l'acide lactique resterait à 0,3 pour 1000.

L'acidité du contenu de l'estomac en pleine digestion normale, et de celui qu'on recueille dans les estomacs des apeptiques ou des hyperpeptiques, a fait le sujet d'importantes recherches de la part de MM. Hayem et Winter (*Du chimisme stomacal*, Paris 1890-91). Ces auteurs se sont servis dans leurs études d'une méthode d'analyse que nous avons précédemment résumée (p. 511), et qui leur permettait de doser : 1° le chlore total *T*; 2° le chlore à l'état d'acide chlorhydrique libre *H*; 3° le chlore combiné faiblement aux matières organiques *C*; 4° le chlore fixe des chlorures minéraux *F* (1). Voici leurs conclusions principales :

(*a*) Le *chlore total T* du contenu stomacal, chlore exprimé en acide chlorhydrique, va en augmentant durant tout le temps de la digestion du pain et de la viande, *ou même de l'eau distillée*, mais il augmente surtout durant la première heure. Après s'être élevé à 400 ou 450 milligrammes pour 100 grammes de liqueur, il diminue durant la digestion de la chair musculaire à partir de la 120e minute.

(*b*) Le *chlore fixe F* répondant aux chlorures minéraux (chlore toujours exprimé en acide chlorhydrique), augmente aussi durant les digestions d'eau distillée ou de viande. Dans la digestion des albuminoïdes, il prend chez le chien une valeur presque invariable à partir de la 60e minute: cette valeur qui est de 100 à 125 milligrammes environ pour 100 centimètres cubes de contenu stomacal, décroît ensuite lentement après la 120e minute.

(*c*) Le *chlore combiné faiblement C* aux peptones ou aux acides amidés de l'estomac (chlore exprimé en acide chlorhydrique) augmente dans la digestion d'eau distillée jusqu'à la 30e minute; il s'élève alors de 130 à 150 milligrammes par 100 centimètres cubes, puis il reste à peu près constant durant le reste de la digestion. Dans la digestion de la viande, ce chlore combiné s'élève de 150 à 300 milligrammes pour 100 centimètres cubes de liquide stomacal pendant les 2 premières heures, puis il diminue durant les heures suivantes.

(*d*) Le *chlore à l'état d'acide chlorhydrique libre H* peut se rencontrer dans le contenu de l'estomac qui n'a reçu que de l'eau distillée, mais il s'élève à peine à 20 ou 25 milligrammes par litre au bout de 30 secondes, et a disparu complètement après une heure. *Dans la digestion de la viande chez le chien, l'acide chlorhydrique libre est toujours absent et il l'est aussi dans un grand nombre de digestions normales* (2).

(1) On a déjà fait quelques réserves sur cette méthode.

(2) Résultat qui se comprend *a priori*, les peptones et les albuminoïdes ordinaires étant des

A l'état normal, la valeur $H + C$ est à peu près constante pour un même repas d'épreuve; le rapport de H à C est aussi presque constant dans l'état de santé; mais ce rapport varie beaucoup dans les états pathologiques.

Pour les estomacs sains, le rapport $\frac{A - H}{C} = \alpha$ (A représentant l'acidité totale exprimée en HCl) ne varie qu'entre 0,84 et 0,92. Ce rapport varie beaucoup au contraire dans les maladies de l'estomac.

Les acides de la digestion normale autres que l'acide chlorhydrique libre ou combiné faiblement représentent à peine 8 à 16 pour 100 de l'acidité totale du contenu de l'estomac. Cette petite fraction de l'acidité non attribuable à l'acide chlorhydrique libre ou presque libre peut être due aux acides lactique, butyrique ou autres [1].

QUARANTE-TROISIÈME LEÇON

DIGESTION STOMACALE (*suite*). — PEPSINE.

PEPSINE

Le suc gastrique, dans des conditions convenables, transforme les substances albuminoïdes en substances diffusibles et non coagulables qu'on désigne en général sous le nom de *peptones*. Ce suc jouit d'un pouvoir *protéolytique* c'est-à-dire dissolvant des matières protéiques [2].

A quelle substance faut-il rapporter cette propriété?

Lorsqu'on neutralise *exactement* le suc gastrique par une solution alcaline, on constate que ce suc gastrique perd d'une façon totale la propriété de transformer la fibrine. Si l'on ajoute de nouveau de l'acide à ce suc neutralisé, on lui rend son pouvoir protéolytique. L'acidité du suc gastrique est donc une condition nécessaire de son activité.

Si l'on met à macérer de la fibrine dans une solution acide, dans

bases faibles aptes à s'unir à HCl, et la peptonisation, même *in vitro*, faisant disparaître à mesure l'acide ajouté.

[1] Si l'on fait digérer *in vitro*, à la température de 40° à 45°, de l'albumine coagulée, il se produit de l'acide paralactique. Cet acide peut donc se rencontrer en quantité sensible dans le suc gastrique si l'estomac n'avait pas été au préalable vidé de tout aliment. A côté de lui, on trouve surtout les acides acétique et butyrique que l'on observe dans les mauvaises digestions souvent favorisées par l'action des ferments qu'apportent les aliments et par la trop faible acidité anormale de la sécrétion de l'estomac.

[2] La plupart des recherches poursuivies relativement à l'action du suc gastrique sur les substances albuminoïdes ont été faites au moyen de la fibrine du sang, substance insoluble dans l'eau pure et fort peu soluble dans les solutions salines neutres très diluées. Les *peptones* étant solubles, c'est ce phénomène de dissolution qui a tout d'abord frappé les observateurs.

de l'acide chlorhydrique étendu par exemple, on voit cette fibrine se gonfler en une masse gélatineuse transparente, puis se dissoudre peu à peu. C'est ainsi que la fibrine crue du sang de porc se dissout en quelques heures à une température de 40° dans l'acide chlorhydrique à 2 pour 1000. Mais cette fibrine dissoute dans les acides est précipitée par neutralisation, c'est une *syntonine* (p. 135) et non une peptone imprécipitable par neutralisation telles que celle que fait apparaître l'action prolongée du suc gastrique à 40° sur la fibrine.

Ces considérations nous conduisent à douter que les combinaisons acides du suc gastrique soient les agents suffisants de son activité protéolytique. La présence de ces combinaisons acides dans le suc gastrique est simplement une condition nécessaire comme nous le verrons.

Portons, en effet, le suc gastrique à la température de 100° en vase scellé à la lampe dans une atmosphère inerte d'azote pour éviter toute perte ou transformation de substance. Faisons agir ensuite ce suc gastrique bouilli sur la fibrine : nous constatons qu'il est absolument inactif. Il n'en a pas moins conservé sa réaction acide; il faut pour le neutraliser autant de soude qu'avant l'ébullition.

Ce suc gastrique ne doit donc pas son pouvoir peptonisant à ses combinaisons acides, mais à quelque chose qu'a détruit la chaleur.

Ce quelque chose est un *ferment soluble*, car il est détruit à la température d'ébullition, et les conditions qui favorisent, diminuent ou suppriment son activité, sont celles mêmes qui favorisent, diminuent ou suppriment l'activité des autres ferments solubles. En partant du suc gastrique on peut préparer par les procédés généraux de préparation des ferments solubles, des liqueurs acidules qui ne contiennent plus l'ensemble des éléments matériels du suc gastrique et qui cependant sont peptonisantes comme lui.

Ce ferment soluble du suc gastrique a reçu le nom de *pepsine*. On peut préparer par différents procédés des liqueurs dites *sucs gastriques artificiels* capables d'accomplir les mêmes transformations chimiques que le suc gastrique naturel, et renfermant par conséquent de la pepsine mélangée à des impuretés diverses. Le plus employé est le suivant.

On utilise la muqueuse gastrique du porc séparée par grattage de la couche musculeuse de l'estomac; on divise cette muqueuse en petits fragments qu'on lave bien à l'eau courante. On fait macérer ces fragments à une température de 40° dans une très grande quantité (de 4 à 12 litres pour une seule muqueuse) d'acide chlorhydrique, à 1 ou 2 pour 1000 [1]. La muqueuse se dissout par autodigestion plus ou moins complètement. La liqueur filtrée sur linge fin ou sur papier renferme

[1]) Nous entendons par là la solution de HCl concentrée ordinaire. C'est donc 1 à 2 centimètres cubes de cette liqueur par litre.

du mucus, des sels et les produits de digestion de la muqueuse. Elle ne peut donc pas servir aux recherches délicates et précises, mais elle peut rendre de nombreux et utiles services dans l'étude de la digestion.

Von Wittich (1) fait macérer la muqueuse gastrique dans de la glycérine : il obtient ainsi une liqueur visqueuse douée d'un pouvoir peptique très énergique. Cet extrait glycériné (2) est précipité par l'alcool absolu : le précipité ainsi produit se redissout facilement dans l'acide chlorhydrique à 2 pour 1000 donnant une solution peptique très active.

On obtient de meilleurs résultats si l'on fait un extrait glycérique de la muqueuse du grand cul-de-sac seul, et si avant de la soumettre à l'action de la glycérine on la laisse séjourner pendant 24 heures au contact de l'alcool étendu.

Pour les recherches précises, il faut avoir des liqueurs douées du pouvoir peptique et débarrassées autant que possible de toute impureté organique et minérale; il faut préparer en un mot une solution de pepsine aussi pure que possible.

Les préparations de pepsine reposent sur l'une des deux propriétés suivantes : (*a*) la pepsine est entraînée par certains précipités gélatineux dont on détermine la formation dans les liqueurs peptiques. (*b*) La pepsine ne dialyse pas. Ces deux propriétés de la pepsine sont démontrées par les expériences suivantes.

Si l'on agite du suc gastrique naturel ou artificiel avec de la poudre de charbon, d'émeri, de brique, on fait perdre à ces liquides la moitié, les trois quarts et plus, de leur pouvoir protéolytique. Brücke constate que si, après avoir acidulé le suc gastrique naturel ou artificiel par l'acide phosphorique, on le neutralise par la chaux, ou si l'on additionne ce suc gastrique d'une solution alcoolo-éthérée de cholestérine, la liqueur séparée du précipité de phosphate calcique, ou du précipité de cholestérine, a perdu son pouvoir protéolytique : en d'autres termes, les précipités de phosphate tricalcique ou de cholestérine entraînent la pepsine.

L'indiffusibilité de la pepsine a été démontrée par divers auteurs : Krasilnikow, Schöffer, von Wittich, Hammarsten. Si l'on soumet à une dialyse prolongée un suc gastrique naturel ou artificiel, on constate que jamais le liquide extérieur au dialyseur n'acquiert de propriété peptique : le liquide intérieur, acidulé au besoin, conserve au contraire cette propriété (3). La pepsine n'est donc pas dialysable.

(1) *Pflüger's Archiv.*, II, p. 193.

(2) La glycérine a l'avantage de dissoudre le ferment dans les cellules mêmes qu'elle pénètre, sans dissoudre la plupart des matières albuminoïdes.

(3) Von Wittich a prétendu que la pepsine dialyse lorsque le liquide extérieur n'est pas de l'eau pure, mais une solution chlorhydrique. Hammarsten reprenant ces recherches, avec différentes sortes de papier parchemin, en faisant varier la proportion d'acide, a démontré que, dans aucun cas, le liquide extérieur au dialyseur, même après concentration dans le vide, n'acquiert de pouvoir protéolytique.

Voici les principaux procédés pour préparer les solutions de pepsine.

Brücke (1) fait macérer à 38° dans l'acide phosphorique étendu une muqueuse gastrique de porc, jusqu'à ce qu'elle commence à se dissoudre. Le liquide de macération est décanté et neutralisé par l'eau de chaux aussi exactement que possible. Le précipité de phosphate tricalcique est exprimé et dissous dans l'acide chlorhydrique très dilué, et cette solution chlorhydrique est précipitée par l'eau de chaux. Le phosphate de calcium est de nouveau dissous dans l'acide chlorhydrique faible et additionné d'une solution alcoolo-éthérée (4 parties d'alcool et 1 d'éther) de cholestérine saturée à froid. Il se forme un précipité de cholestérine; après agitation, on jette sur le filtre, et on lave à l'eau le précipité jusqu'à ce que le liquide de lavage ne donne plus la réaction du chlore. En traitant par l'éther ce précipité de cholestérine humide, on en obtient la dissolution. Cette solution présente deux couches, une supérieure éthérée contenant la cholestérine; une inférieure, aqueuse légèrement trouble qu'on agite plusieurs fois avec de l'éther et qu'on filtre. Cette liqueur aqueuse acidulée possède un pouvoir peptique très considérable : c'est la solution de pepsine de Brücke. Elle est très pauvre en matières fixes et ne contient plus de substances albuminoïdes . elle ne précipite, en effet, ni par le sublimé, ni par le tannin, ni par l'acide nitrique.

Maly fait digérer dans l'acide phosphorique dilué une muqueuse gastrique de porc, précipite, d'après la méthode de Brücke, par l'eau de chaux, sépare par filtration le précipité de phosphate calcique, le lave et le dissout dans l'acide chlorhydrique dilué. Cette liqueur est soumise à la dialyse sur papier parchemin en présence d'eau jusqu'à ce que le contenu du dialyseur ne présente plus les réactions des chlorures ni des phosphates. A ce moment la liqueur dialysée est filtrée, s'il y a lieu. Elle est très active quoique très pauvre en substances fixes : elle ne laisse pas plus 5 dix-millièmes de résidu fixe (2).

Sundberg (3) débarrasse de mucus par frottage énergique la surface libre de la paroi de la grande courbure d'estomacs de veaux. Cette muqueuse est broyée avec du sel marin, et la bouillie obtenue est additionnée d'une quantité d'eau exactement suffisante pour dissoudre le sel. Au bout de 2 ou 3 jours, la macération est jetée sur un filtre et la liqueur est débarrassée de son sel par dialyse en présence d'eau acidulée. On obtient ainsi une solution très pauvre en albuminoïdes et douée d'une puissance protéolytique considérable. Pour la purifier encore, Sundberg l'additionne de phosphate disodique, de chlorure de calcium et d'un

(1) *Sitzungsber. d. Wiener Acad.*, 1862.

(2) *Pflüger's Archiv.* IX, p. 585. On éprouve une grande difficulté à séparer le précipité de phosphate. Il est mélangé de syntonines et mucines qui précipitent aussi.

(3) *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. IX, p. 319.

peu d'ammoniaque. Le précipité de phosphate tricalcique est séparé par le filtre, lavé à l'eau, dissous dans l'acide chlorhydrique étendu et soumis à la dialyse jusqu'à disparition de ses sels (phosphates et chlorures). La solution ainsi obtenue possède, lorsqu'on l'acidule, un pouvoir protéolytique extrêmement énergique; elle est complètement débarrassée de substances albuminoïdes, ou tout au moins elle ne contient pas ces substances en quantité suffisante pour être manifestées par le tannin ou par le sublimé. Le procédé de Sundberg est le plus recommandable.

Tandis que le suc gastrique naturel ou la solution peptique ci-dessus perdent toute propriété protéolytique lorsqu'elles ont été chauffées à 60-70°, la pepsine précipitée ou les précipités déterminés dans les liqueurs peptiques peuvent, s'ils ont été bien desséchés à basse température, être portés à 100° sans perdre leur propriété de donner, en se dissolvant, des liqueurs douées du pouvoir protéolytique et sans que leur activité diminue ([1]).

Lorsque les solutions peptiques sont peu acides, peu salines, pauvres en peptones, c'est-à-dire lorsqu'elles sont pures, elles sont détruites en quelques minutes à 60°. Lorsqu'elles contiennent des sels, ou qu'elles sont assez fortement acides, et surtout lorsqu'elles contiennent des peptones, elles doivent être portées à 70° pour devenir inactives; maintenues dans ces cas à 60° pendant longtemps, elles conservent leurs propriétés diastasiques ([2]).

Les flocons que précipite l'alcool absolu dans les solutions de pepsine peuvent être séparés par le filtre, redissous dans l'eau acidulée et fournir une liqueur peptique très active. Mais si ces flocons ont été laissés pendant longtemps en contact avec la liqueur fortement alcoolique où ils se sont formés, ils sont devenus insolubles dans les solutions légèrement acidulées et ne communiquent plus à ces solutions aucune propriété protéolytique.

Telle qu'on la prépare par les procédés ci-dessus, la pepsine la mieux purifiée est une substance amorphe, ressemblant à du blanc d'œuf desséché, bien pulvérisable, très soluble dans l'eau, non hygrométrique, non coagulable à chaud, non diffusible. On ignore si elle est de nature albuminoïde. Mais elle ne répond pas à la réaction xanthoprotéique; elle se colore *à peine* par le réactif de Millon et ne donne qu'un indice de la réaction du biuret (trace de peptones). La pepsine ne paraît pas putrescible, quoique altérable en solution dans l'eau au bout de quelques jours. Le nitrate d'argent, même ammoniacal, l'acide nitrique, le tannin, l'acétate de plomb *neutre*, le carbonate de magnésie, le chlorure de platine, ne la précipitent pas. Le sous-acétate de plomb la précipite

([1]) Salkowski, *Virchow's Archiv*, LXXXI, p. 552.
([2]) Biernaki, *Zeitsch. f. Biol.*, t. XXVIII, p. 49.

abondamment; mais si on laisse la pepsine en solution, ce réactif ne donne plus qu'un louche au bout de 6 à 8 jours. (*A. Gautier.*)

Le phosphomolybdate de sodium en liqueur acide donne dans ces solutions un précipité assez abondant.

Les solutions de pepsines ne coagulent pas le lait.

L'analyse des pepsines a montré qu'elles contenaient des proportions variables d'azote (13,5 à 18 pour 100) et des sels parmi lesquels le phosphate ammoniomagnésien est le plus abondant. (*A. Gautier.*)

Conditions d'activité de la pepsine [1]. — La température la plus favorable à l'activité de la pepsine des animaux à sang chaud est comprise entre 35° et 50° (*von Wittich*). Elle est de 36° d'après A. Mayer [2]. Aux températures inférieures à 35°, l'action de la pepsine est diminuée, et d'autant plus que la température est plus basse; mais ce n'est qu'à 0° qu'elle est à peu près suspendue.

Il en est différemment de la pepsine des animaux à sang froid. Murisier a démontré, et Hoppe-Seyler a vérifié, que le suc gastrique artificiel préparé par macération de muqueuses gastriques de grenouille, de brochet, de truite, etc., conserve sa propriété protéolytique même à 0°. Le suc gastrique artificiel de brochet, d'après Hoppe-Seyler, a son optimum d'action à 20° et agit plus énergiquement à 15° qu'à 40°.

Les solutions peptiques ne possèdent la propriété protéolytique qu'autant qu'elles sont acides. Neutralisées exactement, elles sont inactives; la pepsine se conserve dans ces liqueurs neutres : il suffit de les aciduler de nouveau pour leur rendre leur propriété diastasique. Les alcalis et leurs carbonates, au contraire, détruisent la pepsine. Langley [3] a vu qu'il suffit de maintenir très peu de temps à 39°-40° un suc gastrique ou une solution de pepsine alcalinisés contenant 5 à 10 pour 1000 de carbonate de soude pour détruire la pepsine. Elle est définitivement perdue, car si l'on acidule cette liqueur, elle ne digère plus [4].

Dans les études sur la peptonisation, on emploie généralement l'acide chlorhydrique pour aciduler les solutions de pepsine dont on veut déterminer le pouvoir. Pour une même pepsine, ce pouvoir va en augmentant jusqu'à ce que la teneur en acide atteigne 2 pour 1000; pour des quantités d'acide plus considérables l'activité des solutions est d'autant moindre que l'acidité dépasse cette mesure. On peut remplacer l'acide

(1) Ces conditions se rapportent surtout à la digestion de la fibrine, et quelquefois du blanc d'œuf coagulé.

(2) *Zeitsch. für Biol.*, XVII, p. 351.

(3) *Journal of physiology*, III, p. 269.

(4) Herzen prétend (*Maly's Jahresb. für Thier Ch.*, 1888, p. 193) que les alcalis ne détruisent pas définitivement la pepsine, mais que, pour rendre aux sucs gastriques alcalinisés leur propriété primitive, il ne suffit pas de les aciduler; il faudrait auparavant les faire traverser par un courant de gaz carbonique.

chlorhydrique par l'acide phosphorique, l'acide nitrique, l'acide sulfurique, etc. Lorsqu'on emploie l'acide phosphorique, on obtient une action maxima pour une quantité d'acide égale à 2 pour 1000. En ajoutant à une solution de pepsine des quantités des divers acides chimiquement équivalentes à 2 pour 1000 d'acide chlorhydrique, A. Mayer en Allemagne, Petit en France, ont reconnu que ces acides se rangeaient comme il suit par ordre d'activité décroissante : acides chlorhydrique, nitrique, oxalique, sulfurique, lactique, tartrique, formique, succinique, acétique; les quatre premiers donnent avec les solutions peptiques des liqueurs très actives, les deux suivants des liqueurs beaucoup moins actives, les trois derniers des liqueurs peu actives; les acides butyrique et salicylique ne rendent pas actives les solutions de pepsine. Les sels acides, et en particulier le phosphate acide de soude, ne peuvent être substitués aux acides.

L'activité des solutions de pepsine est très notablement modifiée par la présence des sels. Al. Schmidt a constaté ([1]) que 5 à 6 pour 1000 de chlorure de sodium diminuent déjà nettement l'activité peptique d'un suc gastrique. Les iodure et bromure de potassium, d'après Putzeys, retardent considérablement la protéolyse peptique *in vitro* ([2]). Les sulfates, notamment les sulfates de potassium, de sodium, de magnésium et d'ammonium ont une action inhibitoire beaucoup plus prononcée que le sel marin ou le phosphate de soude : à la dose de 1 pour 10 000, ils agissent déjà pour retarder la dissolution de la fibrine par le suc gastrique ([3]).

L'acide sulfureux s'oppose à l'action de la pepsine; les acides arsénieux et prussique sont presque indifférents. Schäfer et Böhm ([4]) ont pu ajouter à un suc gastrique artificiel 6 à 12 pour 10 000 d'acide arsénieux sans modifier son activité. A Gautier, Robert Fiechter ont constaté que, pour diminuer l'action peptique d'un suc gastrique, il faut ajouter à ce suc des proportions d'acide prussique au moins égales à 1 pour 100.

Les matières amères ne rendent pas la digestion plus rapide. L'influence des alcaloïdes est nulle; le sublimé, l'émétique, n'empêchent l'action de la pepsine qu'à doses assez élevées.

La glycérine n'agit qu'au-dessus de 80 pour 1000. La saccharose permet la digestion, même lorsque la liqueur contient 16 gr. de ce sucre pour 100. Les liqueurs additionnées de 160 gr. d'alcool au litre conservent leurs propriétés digestives; à 50 millièmes d'alcool, la digestion se fait avec la même activité que si l'alcool n'existait pas. La

([1]) *Pflüger's Archiv.*, XIII, p. 93.
([2]) *Bull. Acad. roy. de méd. de Belg.*, II, p. 104 et 213.
([3]) Stadelmann, *Zeitsch. f. Biol.*, t. II, 104 et 213.
([4]) *Maly's Jahresb. f. Th. Ch.*, II, p. 363.

teinture d'iode à la dose de 80 gouttes, le chloral, à celle de 10 gr. au litre, enfin l'essence d'amandes amères, s'opposent aux digestions artificielles. Ces indications sont importantes, aussi bien pour les chimistes que pour les médecins. Elles peuvent guider ces derniers dans le mode d'emploi de beaucoup de médicaments.

Puissance relative des pepsines. — Pour déterminer la puissance protéolytique relative de deux liqueurs, on a indiqué plusieurs procédés.

Dans deux flacons on introduit un même poids de fragments de fibrine fraîche hachée, on ajoute un égal volume de deux liqueurs peptiques; on porte à 40° et on note la durée du temps au bout duquel la liqueur filtrée ne précipite plus les flocons par l'acide nitrique en excès ou mieux par le ferrocyanure de potassium acétique [1]. La puissance de ces liqueurs peptiques est l'inverse des temps nécessaires à la fibrinolyse.

Grützner a proposé, pour doser la pepsine, une méthode colorimétrique [2] : De la fibrine est plongée dans une solution ammoniacale de carmin [3]; après 24 heures de séjour dans cette solution, la fibrine est généralement bien colorée, pourvu qu'on ait employé une assez grande quantité de solution colorante. On la lave sous un courant d'eau jusqu'à ce que tout l'excès de la solution ammoniacale de carmin soit enlevé. On peut conserver ces flocons de fibrine colorée dans la glycérine ou l'acide salicylique à 1 pour 1000. Lorsqu'on veut comparer des liqueurs peptiques au point de vue de leur pouvoir protéolytique, on introduit dans un volume déterminé de ces liqueurs maintenues à 40° une même quantité de fibrine carminée préalablement gonflée : à cet effet la fibrine teinte conservée dans la glycérine est débarrassée par lavages à l'eau de la glycérine qui l'imprègne et gonflée par immersion dans une solution chlorhydrique à 2 pour 1000. Lorsque les sucs gastriques étudiés ont agi pendant un certain temps à 40° sur les fibrines colorées et gonflées, une partie de la fibrine s'est dissoute : la matière colorante qui la

[1] On ne doit pas se baser sur le temps du reste assez court après lequel les deux fibrines sont simplement dissoutes; ce temps n'est pas proportionnel à la valeur peptogène. On remplace souvent la fibrine par l'ovalbuline coagulée : on divise un blanc d'œuf cuit en petits cubes de même poids et d'égal volume environ. On les suspend à un fil dans de petits matras, on ajoute un volume égal des solutions peptiques ou des sucs gastriques soumis à l'étude : on expose à l'étuve à 40° pendant un temps donné : on retire alors chaque cube au bout de son fil, on le lave à l'eau, on l'essuie sur du papier Joseph, et on le pèse. On admet que les pertes de poids sont, pour chacun d'eux, proportionnelles aux pouvoirs digestifs des sucs gastriques considérés. A cette méthode on peut faire l'objection ci-dessus, que le pouvoir digestif ne se confond pas avec le pouvoir dissolvant.

[2] *Pflüger's Archiv*, VIII, p. 452.

[3] Cette solution de carmin s'obtient de la façon suivante : on broie du carmin avec de l'ammoniaque; on évapore au bain-marie et l'on traite le résidu par l'eau, de façon que la solution contienne environ 1 pour 100 de carminate d'ammoniaque, on filtre.

teignait a été mise en liberté et s'est dissoute dans le liquide. Il suffit donc de comparer l'intensité de coloration de ces différents liquides pour juger de l'activité dissolvante des pepsines correspondantes ([1]).

Différentes espèces de pepsine. — On a déjà vu que la pepsine des animaux à sang froid ne peut être confondue avec celles des animaux à sang chaud. Celle-ci est elle-même composée de plusieurs principes protéolytiques. L'auteur de cet Ouvrage l'a démontré de la façon suivante :

On se procure de la pepsine brute de mouton ou de porc qu'on obtient en lavant l'estomac de ces animaux aussitôt après leur mort, raclant la muqueuse avec un couteau mince et mettant ces raclures à digérer à 0° durant 24 heures avec de l'eau contenant $\frac{2}{1000}$ d'acide sulfurique. Les liqueurs acidulées sont décantées et, sans filtrer, agitées avec du carbonate de baryte pour enlever tout l'acide sulfurique ajouté, enfin dialysées pour séparer en partie les peptones et les sels. La liqueur A, qui contient les ferments dont nous allons parler, est louche et ne peut être clarifiée par filtration sur le papier. Elle tient en suspension 1 à 2 pour 1000 d'une substance formée de corpuscules très petits, de 1,5 à 2 μ de diamètre, irrégulièrement arrondis, très réfringents. On les sépare au moyen du *filtre de biscuit* de porcelaine que j'ai inventé à cette occasion([2]), et sur lequel ils s'arrêtent. C'est ce ferment que j'isolais le premier en 1882, et que j'ai appelé *pepsine insoluble*. On le nomma plus tard en Allemagne *pepsinogène*([3]). Ce corps traité par l'eau distillée fournit d'une façon presque indéfinie des liqueurs exemptes d'albuminoïdes, très pauvres en matières organiques, aptes à peptoniser la fibrine sinon complètement du moins partiellement. Le pouvoir de cette *pepsine presque insoluble ou pepsinogène* est détruit à 56°. Elle peut rester quelque temps en présence d'une solution de carbonate de soude à $\frac{2}{1000}$ sans s'altérer sensiblement.

La liqueur claire séparée du ferment insoluble précédent grâce au filtre de porcelaine, contient encore deux autres ferments peptiques *solubles*, que j'ai séparés en y laissant séjourner des floches de soie grège préalablement lavées à l'acide chlorhydrique à 1 pour 100 puis bien rincées à l'eau courante. Cette soie s'empare d'une pepsine qui vient adhérer à sa surface et que l'eau pure ne peut plus enlever, mais

([1]) Même objection qu'aux méthodes ci-dessus. On mesure ainsi la rapidité de la dissolution, mais non de la protéolyse.

([2]) Voir note publiée au *Bull. Soc. chim.*, 27 juin 1884, t. XLII, p. 146. La première publication de M. Chamberland sur les filtres de biscuit est du 4 août 1884 (*C. rend. Acad. Sc.*, t. XCIX, p. 247).

([3]) A. Gautier, *C. rendus, Acad. sc.*, XCIV, 652 et 1192 ; et *Bull. Acad. méd.*, (2), XI, 314 et 352.

qu'on extrait en laissant séjourner ces floches de soie pepsinifères dans de l'acide chlorhydrique étendu de 200 volumes d'eau. Cet acide en sépare un ferment qui se dissout dans l'eau. *Ce ferment peptonise partiellement, mais jamais complètement, la fibrine de bœuf*, quel que soit le temps de contact et la quantité. C'est une *pepsine imparfaite* à laquelle j'ai donné le nom de *propepsine*[1]. La liqueur résiduelle d'où la propepsine a été extraite contient encore une troisième zymase *que la soie n'est plus apte à enlever* à la liqueur et qui jouit du pouvoir digesteur complet. C'est la *pepsine soluble complète*, la pepsine *ordinaire* qui se trouve dans le suc gastrique à côté de deux autres ferments. (*A. Gautier.*)

Langley a remarqué que la substance pepsinogène est renfermée dans les cellules principales ou centrales des glandes gastriques sous forme de granulations qui disparaissent en partie durant la sécrétion. Ces granulations répondent à la *substance zymogène* ou *pepsinogène* aux dépens de laquelle Schiff suppose que la pepsine prend naissance, zymogène que nous avions déjà reconnue et isolée, dès 1882, sous le nom de *pepsine insoluble*, ainsi que je viens de le rappeler.

Un autre procédé pour obtenir cette pepsine insoluble ou *pepsinogène* consiste à faire digérer 24 heures à 55° de la raclure d'estomac de porc avec de l'acide chlorhydrique à $\frac{2}{1000}$ réel. Dans ces conditions tout se dissout, à l'exception de quelques épithéliums, de la pepsine insoluble et d'un peu de nucléine. On lave et traite alors par de l'acide chlorhydrique à 1 pour 100 mêlée de 1 pour 100 de sel marin qui, par digestion à 40°, dissout la pepsine insoluble qu'on peut ensuite précipiter par l'alcool[2].

Transformations des albuminoïdes par les liqueurs peptiques. — Lorsqu'on fait agir, vers 35 à 40°, la pepsine en liqueur acide sur une substance albuminoïde, on observe, pourvu que l'action ait été suffisamment prolongée, une dissolution presque totale de cet albuminoïde. Il reste un résidu, toujours peu abondant, inattaquable au suc gastrique, constitué par une substance appartenant au groupe des nucléines. C'est la *dyspeptone* de Meissner.

La solution obtenue renferme un certain nombre de substances : neutralisée par la soude ou le carbonate de soude, elle donne un précipité floconneux. Ce précipité, dit de neutralisation (*parapeptone* de Meissner), est essentiellement constitué par une acidalbumine ou syntonine.

La liqueur, débarrassée de ce précipité, légèrement acidulée par l'acide

[1] Parce qu'elle ne donne que des propeptones ou albumoses.

[2] Chandelon a publié que si l'on fait digérer de la fibrine en excès par de la pepsine chlorhydrique ordinaire, puis qu'on ajoute de l'eau chlorhydrique à 2/1000e et qu'on filtre sur porcelaine, on obtient de la pepsine granuleuse insoluble ou pepsinogène.

acétique et portée à l'ébullition, donne un coagulum. Il paraît n'être qu'un reste de la substance albuminoïde sur laquelle on a fait agir la pepsine et qui n'a pas été transformée[1].

La solution, débarrassée du précipité de syntonine et du coagulum albuminoïde, renferme une série de substances qu'on peut désigner sous le nom commun d'albumoses ou de protéoses.

Saturons cette liqueur de sulfate d'ammoniaque à l'ébullition, en milieu neutre, puis acide, puis alcalin; séparons par le filtre les précipités ainsi obtenus, il restera une liqueur contenant une ou plusieurs substances albuminoïdes non précipitables par ce réactif, non coagulables, qu'on désigne sous le nom de *peptones*.

Dissolvons le précipité que nous a fourni le sulfate d'ammoniaque dans l'eau légèrement salée, nous obtiendrons une liqueur de laquelle nous pourrons séparer par des procédés convenablement choisis des précipités qui présentent les propriétés des substances appelées *hétéro-albumose*, *proto-albumose* et *deutéro-albumose* (p. 137).

Lorsqu'on fait agir la pepsine acide sur une substance albuminoïde, on constate que la liqueur renferme d'abord un mélange d'hétéro-albumose et de proto-albumose; ce n'est que plus tard qu'apparaissent en quantité sensible la deutéro-albumose et les peptones, ce qu'on exprime de la façon suivante : Sous l'influence de la pepsine acide, la substance albuminoïde (ou l'acidalbuminoïde qui en résulte, grâce à l'acide en présence) donne à la fois une proto-albumose et une hétéro-albumose; ces deux albumoses sont transformées par l'action prolongée de la pepsine acide en deutéro-albumose, et cette dernière en peptone[2].

Le phénomène de la peptonisation consiste, on l'a vu, dans un dédoublement des albuminoïdes dont l'effet est de simplifier leurs molécules. Ce dédoublement est corrélatif d'une hydratation, comme l'ont établi les analyses des peptones pures toujours plus riches en hydrogène et en oxygène que les corps albuminoïdes d'où elles proviennent. Des albuminoïdes aux proto-albumoses, deutéro-albumoses et peptones le poids de la molécule va sans cesse en diminuant.

Ce qu'il est difficile d'expliquer, c'est comment intervient la pepsine dans ces dédoublements. Pour éclaircir cette réaction rappelons que, d'une part, Wurtz a démontré qu'un ferment végétal tout à fait analogue à la pepsine, la *papaïne*, est apte à se fixer sur les flocons de fibrine qu'on laisse quelques instants tremper dans ses solutions

(1) Arthus et Huber ont démontré notamment que la fibrine se dissout dans les produits de sa digestion peptique : ainsi s'explique la présence, dans les liqueurs de digestion peptique de cette fibrine, d'une substance albuminoïde coagulable par la chaleur (*Arch. de physiologie*, 1893, p. 447).

(2) Pour le dosage des peptones formées, voir Hallopeau (*C. rend Acad. sc* t. CXV, p. 356).

aqueuses, de telle façon que le lavage à l'eau est ensuite incapable d'enlever ce ferment, et que cette fibrine *impressionnée*, comme dit Wurtz, parfaitement lavée dans un courant d'eau pure, se digère elle-même avec la plus grande facilité lorsqu'on la met à séjourner dans de l'eau acidulée de 2 pour 1000 d'acide chlorhydrique(¹). D'autre part, j'ai fait voir que la soie naturelle, la soie grège, bien lavée d'abord aux acides affaiblis puis à l'eau, trempée ensuite dans une solution de pepsine s'empare d'une partie de cette matière active et la fixe d'une façon telle que l'eau ne saurait plus la dissoudre. Mais le ferment ainsi fixé peut lui être enlevé par digestion de l'écheveau de soie dans de l'eau acidulée d'acide chlorhydrique à 8 ou 10 millièmes. Il est donc certain que les syntonines, premiers albuminoïdes dérivés qui se forment d'abord par l'action de l'acide chlorhydrique très faible sur les albuminoïdes naturels, s'unissent à la pepsine comme dans l'expérience de Wurtz et dans la mienne. Il résulte de cette union une molécule très complexe (l'albuminoïde et la pepsine sont déjà très compliqués par eux-mêmes) et par conséquent très instable. Or, la nature et le poids moléculaire des peptones qui procèdent de la destruction de cette molécule pepsino-albuminoïde indiquent que dans la peptonisation l'albumine primitive a subi à la fois une hydratation et un dédoublement en deux ou plusieurs autres molécules. Il faut donc que le peptonate chlorhydrosyntonique d'abord formé s'hydrate grâce à la masse d'eau ambiante; que l'eau chasse, en se substituant à elle, la pepsine qui revient à son état primitif, et que de cette hydratation résulte le dédoublement de l'albuminoïde, à peu près comme il advient dans le dédoublement de l'amidon, en présence des acides étendus et de la diastase, en deux hydrates de carbone nouveaux, plus simples que l'amidon lui-même. La pepsine régénérée continue alors à réagir sur de nouvelles quantités de syntonines et l'action se prolonge ainsi tant qu'il reste des albuminoïdes, des syntonines ou des albumoses à transformer.

Digestion des divers albuminoïdes. — Les différentes substances albuminoïdes naturelles se comportent vis-à-vis de la pepsine acide comme la fibrine et l'ovalbumine. Il se fait des protéoses ayant toutes les propriétés générales que nous avons reconnues aux fibrine-protéoses: on les désigne sous un nom rappelant leur origine : *globulinoses*, *vitelloses*, *myosinoses*, *caséoses*, et dans chacun de ces groupes, il y a lieu de distinguer les termes *hétéro-*, *proto-*, *deutéro-* et les *peptones* complètes : il y aura, par exemple, les *hétéroglobulose*, *protoglobulose*, *deutéroglobulose* et *globulinepeptone* (²).

(¹) *Compt. rend.. Acad. sc.*, XCIII, 1104.
(²) *Kuhne et Chittenden. Zeitsch. f. Biologie*, XXII, p. 409; et XXV, p. 358. — *Neu-*

On sait depuis longtemps que la gélatine perd sa propriété de gélifier à froid par digestion avec le suc gastrique naturel ou artificiel. C'est là une vraie digestion avec dédoublement et non un simple changement isomérique (1).

En faisant agir sur de la gélatine purifiée du suc gastrique, ou une solution chlorhydrique de pepsine, on obtient une digestion presque complète; il ne reste qu'une petite quantité de substance non attaquée, l'*apoglutine* de Klug (2). La liqueur provenant de la digestion de la gélatine ne se gélifie pas par refroidissement. Traitée par le sulfate d'ammoniaque dissous à saturation, elle donne un abondant précipité de gélatoses et il reste en solution une petite quantité de gélatinepeptone. Le précipité de gélatoses peut être redissous dans l'eau; le chlorure de sodium à saturation précipite de cette nouvelle solution la protogélatose; il reste en solution la deutérogélatose qui ne se précipite qu'après addition d'acide à sa solution saturée de chlorure de sodium (3). On n'a pas trouvé le terme qui, par ses analogies avec les hétéroprotéoses mériterait le nom d'hétérogélatose.

De même l'élastine est dissoute par la pepsine chlorhydrique et transformée en élastoses. Il y a lieu de distinguer une protoélastose et une deutéroélastose (4).

QUARANTE-QUATRIÈME LEÇON

DIGESTION STOMACALE (*suite*). — CASÉASE. — DIGESTION ÉTUDIÉE DANS L'ESTOMAC.

CASÉASE

Le suc gastrique coagulant le lait, on supposa d'abord que cette action était due à son acidité.

Les extraits et macérations de caillette de veau, les *présures*, comme on les appelle d'ordinaire, possèdent la propriété, à une température de 40°, de transformer le lait en une masse solide, rappelant d'une façon

meister; idem XXIII, p. 402. — *Chittenden et Painter; Maly's Jahresb. f. Th. Ch.*, 1890, p. 17.

(1) *Tiedemann* et *Gmelin*, *Blondlot*, *Uffelmann*, *Frerichs*, *Metzler*, *de Bary*, *Etzinger*, *Tatarinoff*.

(2) Klug (*Pflügers Archiv.*, XXXXVIII). — Chittenden et Solley (*Journal of physiology*, 1891).

(3) Klug appelle ces substances protoglutose et deutéroglutose.

(4) *Chittenden* et *Hart. Zeitsch. für Biologie*, XXV, p. 368.

frappante le caillot sanguin. Comme ce dernier, elle expulse, en se rétractant, un sérum clair, le *lactosérum*.

Liebig pensait que la présure transforme le sucre de lait en acide lactique qui précipiterait la caséine. Cette notion est inexacte. En effet :

1° Si à du lait frais, neutre ou très légèrement alcalin, on ajoute un peu d'une macération neutralisée de caillette de veau, on observe à 30° — 40° une coagulation parfaite, sans que la réaction du liquide se soit modifiée, soit pendant, soit immédiatement après la coagulation (*Selmi*) ;

2° Hammarsten, précipitant le lait par le chlorure de sodium, lavant le précipité par l'eau fortement salée, et le redissolvant dans l'eau, a obtenu des solutions de caséine absolument débarrassées de sucre de lait et capables de coaguler par l'action de suc gastrique neutralisé, ou par les macérations neutres de caillette de veau, sans que la réaction de la liqueur devienne acide ;

3° Le composé résultant de la coagulation du lait diffère de composition chimique et de propriétés suivant que la coagulation a été produite par un acide ou bien par la caillette ou les testicules de veau : la caséine précipitée par acidification est floconneuse, facilement soluble dans la soude étendue ou dans l'acide acétique. Le précipité déterminé par la caillette est plus massif, moins soluble dans la soude et dans l'acide acétique. La caséine précipitée par les acides peut être débarrassée par un lavage soigneux de toute trace de matière minérale ; le précipité produit par la caillette conserve toujours des cendres dans lesquelles dominent la chaux et l'acide phosphorique. Ce n'est plus de la caséine ; c'est un composé nouveau, le *caséum*.

La coagulation du lait par la caillette de veau ou, en général, par les présures, est une *caséification* et non une précipitation.

L'agent actif des présures est un ferment soluble, car la chaleur de 100° détruit leur propriété caséifiante, et l'on peut obtenir, en partant des présures, par les procédés généraux de préparation des ferments solubles, des liqueurs douées de la propriété caséifiante. Le ferment apte à cailler le lait est la *caséase* (*Labferment* des Allemands, *Rennet* des Anglais).

Le suc gastrique, le contenu gastrique et les macérations ou extraits de muqueuse gastrique contiennent toujours de la caséase chez le jeune mammifère nourri de lait ; ils en contiennent également chez l'adulte, mais souvent extrêmement peu. De là cette opinion généralement admise, mais inexacte, que la caséase existe chez le jeune mammifère et disparaît chez l'adulte.

C'est aux macérations de muqueuses gastriques d'animaux encore à la mamelle qu'on a d'ordinaire recours pour obtenir des solutions

de caséase ou des extraits pouvant donner des liqueurs caséifiantes.

Hammarsten ([1]) fait macérer pendant 24 heures la muqueuse d'une caillette de veau dans 200 centimètres cubes d'eau acidulée d'acide chlorhydrique à 1 ou 2 pour 1000. Il sépare la liqueur par filtration et la neutralise. Ou bien il prépare, par la méthode de von Wittich (indiquée pour la préparation des extraits peptiques (p. 519), un extrait glycérique de caillette de veau.

Soxhlet ([2]) épuise la caillette de veau préalablement desséchée, par une solution de chlorure de sodium à 5 pour 100, en préservant cet extrait de la putréfaction grâce à l'addition de 4 pour 100 d'alcool ou d'acide borique.

Erlenmeyer ([3]) fait macérer une caillette de veau dans une solution saturée d'acide salicylique pendant 12 à 24 heures, précipite par un grand excès d'alcool la liqueur filtrée et redissout dans l'eau le précipité.

Par ces différents procédés on obtient des solutions brutes de caséase, qui possèdent à la fois la propriété peptonisante et la propriété caséifiante.

La caséase et la pepsine sont toutefois deux ferments distincts; il est possible d'obtenir, en partant d'une macération gastrique, une liqueur capable de peptoniser les albuminoïdes sans caséifier le lait, ou une liqueur capable de caséifier le lait sans peptoniser les albuminoïdes.

Ainsi la macération de caillette de veau contenant 3 pour 1000 d'acide chlorhydrique perd toute action caséifiante si on la maintient 48 heures à 40°, tout en conservant la propriété de peptoniser la fibrine : elle ne renferme donc plus de caséase, mais elle renferme de la pepsine. Inversement lorsqu'on agite une macération de caillette avec un peu de carbonate de magnésie précipité, on enlève à la liqueur toute propriété peptique sans lui faire perdre sa propriété caséifiante ([4]).

Pour obtenir une solution de caséase débarrassée d'impuretés aussi complètement que possible, Hammarsten prépare une macération chlorhydrique (à 3 pour 1000 d'acide) de caillette de veau, neutralise la liqueur par le carbonate de magnésie, et la débarrasse de pepsine en l'agitant avec un excès de carbonate de magnésie. La liqueur filtrée est traitée par l'acétate basique de plomb et l'ammoniaque : un précipité se forme entrainant la caséase. Ce précipité est soumis à l'action de l'acide sulfurique très dilué; par filtration le sulfate de plomb reste sur le filtre, et le liquide faiblement sulfurique entraîne le ferment.

Si l'on veut obtenir ce ferment encore plus pur, la liqueur est

([1]) *Jahresb. f. Th. Ch.*, 1872, 118.
([2]) *Jahresb. f. Th. Ch.*, 1877, p. 183.
([3]) *Jahresb. f. Th. Ch.*, 1875, p. 267.
([4]) Hammarsten, *Jahresb. f. Th. Ch.*, 1872, p. 118.

additionnée d'une solution aqueuse de stéarate alcalin ; il se forme un sulfate d'alcali soluble, et de l'acide stéarique se précipite en entraînant la caséase. En agitant ce précipité stéarique avec un mélange d'eau et d'éther, on obtient une solution éthérée d'acide stéarique, et une liqueur aqueuse caséifiante.

Ainsi préparée la solution de caséase ne donne plus les réactions des substances albuminoïdes. Elle coagule énergiquement le lait.

Les solutions de caséase bien neutres et très actives peuvent être portées à 70°, et même à une température voisine de 100° pendant un temps très court, sans perdre complètement leurs propriétés caséifiantes. Si ces solutions sont acidulées à 3 pour 1000 par de l'acide chlorhydrique, il suffit de les chauffer quelques instants à 63°, ou de les maintenir 48 heures à 40°, pour leur faire perdre complètement leur activité.

Les alcalis caustiques agissent très énergiquement sur la caséase : 0,25 pour 100 de soude caustique suffisent à rendre complètement inerte en 24 heures, à 15°, une solution très énergique de caséase.

Les carbonates d'alcalis détruisent également la caséase, mais moins rapidement à égale alcalinité, que les alcalis caustiques.

Le lait n'est pas caséifié par la caséase à basse température : le ferment n'agit pas au-dessous de 15 à 20°. L'action est d'autant plus rapide que la température est plus élevée jusqu'au voisinage de 40°. Au delà, l'action de la caséase diminue pour cesser totalement vers 60 à 65°.

L'action de ce ferment est considérablement augmentée par la présence de quantités même très faibles d'acides et de sels de chaux ou autres terres alcalines.

Action de la caséase sur la caséine. — Hammarsten prépare une caséine débarrassée de sucre de lait et de sels calcaires, en précipitant le lait par l'acide acétique, dissolvant le précipité dans une solution étendue de carbonate de soude, reprécipitant par l'acide, etc. La solution de caséine dans le carbonate de soude est ensuite neutralisée par l'acide phosphorique. Une telle solution ne coagule pas par la caséase, pas plus que le liquide filtré après qu'on a précipité la caséine par l'acide acétique. C'est qu'il faut à la caséase, pour qu'elle puisse coaguler la caséine, que le phosphate de chaux intervienne.

En effet, si l'on dissout la caséine exempte de chaux non plus dans le carbonate de soude, mais dans l'eau de chaux, et si l'on neutralise par l'acide phosphorique, on obtient une solution de caséine caséifiable. La coagulation de la caséine, ainsi que l'a montré Hammarsten, est une transformation chimique produite par le ferment caséifiant en présence des sels de chaux, notamment du phosphate de chaux.

Dans cette transformation il se forme au moins deux substances albuminoïdes, l'une abondante très peu soluble est le *caséum* ; l'autre,

très soluble constitue la *substance albuminoïde du lactosérum*, ou substance albuminoïde du petit-lait de coagulation.

Si la caséase ne coagule la caséine qu'en présence des sels de chaux, elle n'en transforme pas moins la caséine en l'absence de ces sels. On sait que la solution de caséine normale n'est pas précipitée par de petites quantités de chlorure de calcium. Mais, après qu'elle a subi l'action de la caséase, elle donne un précipité par addition de sel calcique. La caséine a donc été modifiée par l'action du ferment caséifiant.

Lundberg a montré que les phosphates de baryum, de strontium et de magnésium peuvent remplacer le sel de calcium dans la formation du caséum; les produits obtenus ne diffèrent que fort peu les uns des autres. Au lieu des phosphates, on peut même employer les acétates, nitrates, sulfates et chlorures de ces métaux.

Arthus et Pagès ont repris l'étude des transformations chimiques de la caséine du lait sous l'action du ferment caséifiant. En faisant agir la caséase sur du lait décalcifié par l'addition d'une quantité convenable d'oxalate, de fluorure ou de savons d'alcalis (qui précipitent et séparent les sels calciques), on ne détermine plus la coagulation du lait. Ce lait décalcifié et soumis à la caséase n'en est pas moins transformé : avant l'action du ferment, il pouvait être bouilli sans que sa caséine fût précipitée; il donne maintenant un très abondant et très épais précipité lorsqu'on le fait bouillir. En outre l'addition d'une petite quantité d'un sel alcalino-terreux soluble à ce lait décalcifié, ultérieurement soumis à l'action du ferment caséifiant, détermine immédiatement la formation d'un précipité, tandis que le lait restait parfaitement et complètement liquide si la même petite quantité de sel alcalino-terreux avait été ajoutée avant l'action de ce même ferment.

La caséine est dédoublée par la caséase en deux substances : une *substance caséogène*, précipitable dans le lait à l'ébullition, précipitable en solution dans l'eau complètement vers 40 à 50° par les sels alcalino-terreux (ce précipité constitue le caséum); et une substance non précipitable dans le lait par la chaleur d'ébullition; c'est la *substance albuminoïde du lactosérum*; elle jouit des propriétés générales des albumoses. Le dédoublement de la caséine est le seul résultat de l'action de la caséase; la précipitation du caséum résulte de l'action directe, mais ultérieure, des sels de chaux sur l'un des termes de ce dédoublement. La caséase n'est donc pas un ferment coagulant, c'est un ferment dédoublant.

Nous avons montré que la pepsine dédouble les substances albuminoïdes en hétéroprotéoses et protoprotéoses : le mode d'action de la pepsine et celui de la caséase sont donc semblables; mais avec la caséase et la caséine il se produit un épiphénomène, la formation d'un *caséum*

insoluble résultant de l'action des sels calciques sur la substance caséogène.

Procaséase. — Lorsqu'on fait une macération aqueuse neutre de la muqueuse gastrique d'un mammifère adulte, on obtient toujours une liqueur inactive sur le lait. Mais si à cette liqueur de macération on ajoute 1 pour 1000 d'acide chlorhydrique et si, après avoir laissé ce mélange à 40° pendant quelque temps, une heure par exemple, on le neutralise exactement, on peut obtenir une liqueur capable de caséifier le lait. On a donc, par l'acidification temporaire de la liqueur de macération, déterminé une transformation de cette liqueur : on y a fait apparaître la propriété caséifiante. On traduit ce fait en disant que la macération aqueuse contient un proferment, la *procaséase*, apte dans des conditions convenables à se transformer en ferment complet.

DIGESTION COMPLÈTE ÉTUDIÉE DANS L'ESTOMAC

Nous avons étudié jusqu'ici le suc gastrique et son action *in vitro* sur les substances alimentaires. Dans l'estomac les conditions de la digestion ne sont pas entièrement comparables. La composition du suc gastrique sécrété varie suivant la nature de l'aliment ingéré : elle varie aussi suivant le moment de la digestion. D'autre part, les produits de transformation qui, dans les expériences *in vitro*, restent en présence des matières à transformer et réagissent sur elles, sont absorbés au cours de la digestion naturelle, au moins partiellement.

Dans l'estomac, la fibrine artérielle est assez rapidement peptonisée : au bout de 2 à 4 heures, elle s'est dissoute dans le suc gastrique donnant un liquide opalescent contenant des protéoses (et un peu de nucléine, provenant des nucléoglobulines de la fibrine). L'albumine crue se peptonise difficilement, sans précipitation préalable ; l'albumine cuite se gonfle, devient transparente sur les bords, et se dissout dans le suc gastrique en se peptonisant assez lentement.

La chair musculaire s'hydrate et devient pultacée ; mais en général elle n'est que partiellement peptonisée par le suc stomacal qui attaque surtout le tissu conjonctif. La viande crue est d'ailleurs plus rapidement et plus complètement transformée que la cuite.

L'osséine, la cartilagéine, la mucine sont lentement transformées.

La caséine du lait est changée en caséum, qui n'est que fort peu peptonisé dans l'estomac. Ce caséum n'y séjourne d'ordinaire pas assez longtemps pour être notablement transformé par la pepsine.

Les matières épidermiques, les cornes, les cheveux, etc. ; les nucléines ; les matières grasses ne sont pas atteintes.

Les hydrates de carbone sont peu modifiés dans l'estomac; si l'acidité gastrique est très faible, la salive peut continuer à agir sur l'amidon; dès que l'acidité dépasse 1 à 2 millièmes, cette transformation est arrêtée. L'acidité du suc gastrique est d'ordinaire insuffisante pour transformer en sucre de notables quantités d'amidon.

La digestion est accélérée par la présence de petites quantités de liqueurs alcooliques ou d'aliments peptogènes (dextrine, sucre de lait), ainsi que par le sel marin qui tend à rendre le suc gastrique plus acide.

L'alcool, les épices, le poivre, la cannelle, l'anis, la moutarde, en excitant l'estomac, activent la sécrétion du suc gastrique, empêchent le développement des ferments étrangers, et favorisent ainsi la digestion.

Les fermentations étrangères et putréfactives dues aux levures et aux bactéries ne se produisent généralement pas dans les estomacs qui sécrètent des sucs normalement acides. Elles peuvent se développer dans quelques cas où les sécrétions deviennent neutres. On voit apparaître alors, soit la fermentation alcoolique, soit la fermentation lactique, soit la butyriques, soit l'acétique; les indigestions, les mauvaises digestions, les somnolences après le repas, les vertiges en sont la conséquence. En même temps se produisent des gaz, souvent en abondance, et des *éructations* où l'on peut trouver de l'hydrogène protocarboné et de l'hydrogène libre, mêlés à de l'acide carbonique, à de l'azote et même à de l'oxygène, celui-ci provenant de l'air dégluti.

Digestion de la cellulose. — La panse des ruminants, et probablement de tous les herbivores, contient normalement et en grand nombre des ferments figurés (*amylobacter*, *diplococcus*, *bactéries* de diverses espèces) auxquels la cellulose doit de se transformer plus ou moins lentement en dextrine et sucres. L'on sait aujourd'hui que les herbivores digèrent jusqu'à 70 pour 100 de la cellulose de leurs aliments. Les antiseptiques, qui empêchent les fermentations à ferments figurés, enrayent cette transformation. Tappeiner a du reste démontré que la cellulose disparaît *in vitro*, transformée en produits divers lorsqu'on la place dans un milieu préalablement stérilisé, rendu légèrement nutritif grâce à 1 pour 100 d'extrait de viande où l'on ensemence ensuite un peu des bactéries de la panse des ruminants. Si le milieu est neutre, 50 pour 100 de cellulose disparaissent. Après 4 semaines la liqueur devient acide; elle contient de l'acide acétique et des acides homologues supérieurs, ainsi qu'une petite proportion d'un corps aldéhydique. Durant cette expérience il se dégage régulièrement un mélange d'acide carbonique et de méthane. Si le milieu est au contraire alcalin, le gaz des marais n'apparaît pas; on ne recueille qu'un mélange d'hy-

drogène et d'acide carbonique, mais la liqueur renferme les mêmes produits que ci-dessus[1].

M. Duclaux avait émis l'opinion que la digestion stomacale ordinaire était en partie due à l'action des bactéries de l'estomac. Sans vouloir nier leur efficacité chez quelques espèces animales, en particulier chez les ruminants, j'ai démontré depuis longtemps que le suc gastrique, ou les solutions chlorhydropepsiques, filtrés sur le biscuit de porcelaine le plus serré, et même sur la terre de pipe cuite et en couches épaisses, digèrent facilement la chair musculaire ou la fibrine *à l'abri de tout germe figuré*. Le suc gastrique est d'ailleurs un bactéricide très puissant, comme l'avait remarqué déjà Spalanzani. Harris et Tooth, par leurs expériences de culture et de digestion *in vitro*, sont venus confirmer ces conclusions[2].

GAZ DE L'ESTOMAC

La fermentation pepsique ne donne jamais de gaz; mais, sous l'influence d'une acidité stomacale insuffisante, ou pendant la digestion des hydrates de carbone en présence d'un suc gastrique imparfait, les ferments figurés apportés par les aliments, ou pouvant préexister dans l'estomac, provoquent quelquefois des fermentations lactiques, butyriques ou putrides qui donnent lieu à des dégagements gazeux.

Dans l'estomac d'animaux diversement nourris, on a trouvé des gaz variables avec les aliments. En voici la composition pour 100 :

	HOMME Éructations	CHIEN nourri de viande. (5 heures après repas)	CHIEN nourri de légumes secs. (5 heures après repas)	PORC nourri 14 jours de choux. (1)	PORC nourri 3 jours de lait et viande. (2)	OIE nourrie d'avoine et d'orge.	LAPIN nourri de pois 3 semaines.
CO^2 . .	20,6	25,2	32,9	53,8	42,4	62,7	16,6
O . . .	6,5	6,1	0,8	2,3	5,4	0,0	1,3
Az. . .	41,4	68,7	66,3	17,5	40,1	6,0	76,2
H . . .	20,6	0,0	0,0	25,2	12,2	31,3	2,1
CH^4 . .	10,8	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	3,8
	Ewald et Rupstein	*Planer.*	*Planer.*	*Tappeiner.*	*Tappeiner.*	*Tappeiner.*	*Tappeiner.*

(1) Estomac acide, beaucoup de gaz. — (2) Estomac très acide, beaucoup de gaz.

(1) *Bull. Soc, chim.*, XLII, 288.

(2) On ne saurait en conclure que les microbes qu'on rencontre souvent dans l'estomac ne sont pas propres à digérer certains aliments. C. Abelous (*Compt. rend.* CVIII, 310) a trouvé dans l'estomac humain à jeun seize espèces de microbes. La *sarcina ventriculi*, le *bacillus pyocyaneus*, le *bacterium lactis ærogenes*, le *b. subtilis*, le *b. mycoides*, le *b. amylolacter*, le *vibrio rugula*, et neuf espèces nouvelles comprenant un *coccus* et huit bacilles. Ces microbes résistent quelque temps à l'action d'un suc gastrique artificiel. Trois de

Il est évident que ces gaz sont surtout des produits de la fermentation stomacale microbienne des aliments. L'on sait aujourd'hui que le gaz des marais prend naissance dans le dédoublement de la cellulose et des hydrates de carbone par les ferments de la vase des eaux croupies ou courantes. On sait aussi que l'hydrogène et l'acide carbonique résultent de la fermentation butyrique, et que de l'azote se dégage même dans les fermentations putrides, quoique toujours en minime proportion. Mais il est remarquable de voir des quantités énormes de ce gaz se produire chez le chien ou le porc nourris de viande.

QUARANTE-CINQUIÈME LEÇON

DIGESTION DUODÉNALE. — SUC ET DIGESTION PANCRÉATIQUES.

Partiellement transformées dans l'estomac, les matières alimentaires s'écoulent par le pylore dans le duodénum où elles continuent à subir des modifications diverses sous l'influence du suc pancréatique et de la bile. Examinons d'abord dans quel état se trouvent à leur sortie de l'estomac les produits de la digestion gastrique.

CHYME

Le chyme est le produit crémeux, non homogène qui sort de l'estomac par le pylore et résulte de la digestion stomacale imparfaite des aliments. Il est toujours légèrement acide. Il contient, à l'état de matières incomplètement transformées : la fibrine, le gluten, l'albumine cuite ou crue, l'osséine, substances presque entièrement dissoutes, mais non complètement peptonisées; le caséum à l'état de grumeaux légers semi-liquéfiés; la viande sous forme de pulpe; les cartilages, membranes et aponévroses diverses, le tissu élastique, les épithéliums, etc., à peine altérés; les matières grasses, la cellulose, l'amidon (surtout s'il n'a pas été cuit) et la chlorophylle tout à fait intacts. Les peptones qui ont pu se former dans l'estomac ont été déjà partiellement résorbées.

C'est sur cet ensemble complexe de substances que vont agir le suc pancréatique, la bile et les produits de sécrétion des glandes duodénales.

ces espèces peptonisaient le lait; neuf le coagulaient et redissolvaient ensuite la caséine; dix dissolvaient en partie ou en totalité l'albumine; dix attaquaient ou dissolvaient complètement la fibrine; huit transformaient le lactose en acide lactique; six donnaient de l'alcool avec le glucose; huit saccharifiaient ou fluidifiaient plus ou moins complètement l'empois d'amidon

Nous examinerons successivement l'action de ces trois agents sur les matières constitutives du chyme.

GLANDE ET SUC PANCRÉATIQUES

Le pancréas est, chez l'homme, une glande profondément située dans l'abdomen, appliquée contre la colonne vertébrale au niveau de la 12e vertèbre dorsale dans la courbure que forme le duodénum. Il est muni de deux canaux excréteurs : le plus gros, ou *canal de Wirsung*, s'ouvre dans le duodénum à côté du canal cholédoque qui amène la bile; le second, ou *canal de Santorini*, s'abouche un peu au-dessus et en avant de l'autre. Suivant une technique que nous n'avons pas à décrire ici, on peut obtenir le suc pancréatique chez les animaux, et particulièrement chez le chien, en liant une canule à demeure sur le principal conduit de la glande. Il faut opérer sur des porcs ou sur de gros chiens bien résistants tels que ceux de berger ou de montagne, en évitant tout traumatisme inutile. La fistule établie, deux cas pourront se présenter : ou bien le suc coulera clair et abondant entre les repas, l'opération est dans ce cas manquée et le suc n'a pas ses qualités naturelles; ou bien, il ne coulera qu'au moment des digestions, il sera visqueux et coagulable; dans ce cas il est normal et l'on peut l'employer pour les digestions artificielles. La réussite de cette opération délicate est toujours assez rare.

La sécrétion du suc pancréatique se produit dès après le repas; elle atteint son maximum au bout de 2 heures, puis décroît lentement jusqu'à la 4e heure, pour se relever et passer par un second maximum moins élevé vers la 6e heure; elle diminue jusqu'au repas suivant.

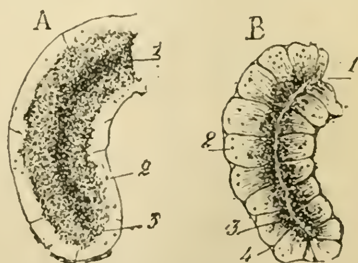


Fig. 70.
Cul-de-sac de la glande pancréatique.
A, avant la sécrétion; B, après.

On admet que le chien donne par jour 2gr.5, le cheval 16 gr., le mouton 12 gr., le bœuf 14 gr., le porc 7 gr. de suc par kilogramme d'animal. Un homme moyen en produirait par jour de 100 à 200 grammes [1].

Le pancréas est une glande en grappe à diverticulums garnis de plusieurs couches de cellules (fig. 70). Celles qui tapissent les culs-de-sac sont abondamment pourvues de granulations, qui, d'après Heidenhain, jouent un rôle important dans la formation des matériaux actifs

[1] Ce suc s'écoule abondamment sous l'influence du jaborandi et paraît normal dans ce cas; il est fluide, alcalin; il précipite abondamment par l'acide nitrique et liquéfie l'amidon.

du suc pancréatique. Elles sont surtout localisées dans la zone de cellules qui avoisine le canal. Elles sont comme engluées au sein d'une substance fondamentale qui gonfle par l'eau.

Au moment de la sécrétion, les granulations de la zone interne décroissent et tendent à disparaître, tandis que celles de la zone périphérique paraissent s'accroître aux dépens des matériaux apportés par le sang. Après la sécrétion, la zone interne redevient fortement granuleuse, préparant ainsi, aux dépens de la zone périphérique, les éléments de la sécrétion suivante.

Le tissu pancréatique est alcalin, mais après la mort, il s'altère rapidement et devient acide. Il contient, d'après Oidtmann : *sang*, 74,5; *matières organiques*, 24,6; *cendres*, 9 pour 100 environ. Il est riche en leucine et en tyrosine : Scherer a retiré de 10 kilogrammes de pancréas de bœuf environ 180 grammes de leucine et un peu de xanthine, sarcine et guanine. On y trouve de l'adénine et de l'inosite; enfin, une substance albuminoïde spécifique que coagule la chaleur.

Il y a dans le pancréas à l'état frais un corps soluble dans l'eau et dans la glycérine que Heidenhain a désigné sous le nom de *zymogène*. Sa proportion est maximum environ 14 heures après le repas. Cette substance, qui paraît constituer ces granulations un peu solubles dans l'eau dont nous parlions tout à l'heure, donne lentement naissance, même après la mort de l'animal, à un ferment soluble propre au pancréas, la *trypsine*. En effet, le tissu frais ne contient pas, ou presque pas, de ferment peptogène tout formé; l'infusion de pancréas frais dans une solution de carbonate sodique à 1 pour 100 n'agit pas sur la fibrine. Mais si l'on abandonne quelque temps la glande à elle-même, l'infusion qu'on en fait ensuite avec la solution carbonatée sodique devient active. Le zymogène du pancréas se comporte comme une combinaison de trypsine et de matière albuminoïde. Les acides étendus, l'eau aidée de la chaleur, de l'oxygène, de la mousse de platine, de l'alcool, transforment le zymogène en ferment actif. Certains sels, le chlorure de sodium, les carbonates alcalins, etc., retardent cette transformation. Herzen a même avancé que l'oxyde de carbone serait apte à retransformer en zymogène le ferment actif ou trypsine qui en provient.

On peut extraire le *zymogène* en traitant la glande pancréatique par la glycérine dans laquelle il est soluble et se conserve sans s'altérer. Après la mort, il se transforme lentement en trypsine ([1]).

([1]) D'après les expériences de Schiff et de Herzen, la rate jouerait un rôle essentiel dans la formation de ce zymogène. Les animaux dératés et complètement guéris sont incapables de digérer l'albumine par leur suc pancréatique naturel. Herzen prend un chien à jeun depuis 24 heures et divise son pancréas en trois parts : l'une A est broyée seule, l'autre B est broyée avec un fragment de rate du même chien, la troisième C est pulvérisée avec un fragment de rate d'un chien en pleine digestion; Herzen fait alors de A, B et C des infusions avec de la

Pour obtenir le suc pancréatique, on pratique une fistule du canal de Wirsung suivant un des procédés décrits aux *Traités de physiologie*. Au bout de quelques jours on peut recueillir, si l'opération a bien marché, un liquide parfaitement clair, visqueux et filant, moussant par l'agitation. Sa réaction est alcaline. Il coagule vers 74° comme du blanc d'œuf, en masse blanche. L'alcool en précipite de gros flocons blancs. Les acides dilués donnent un précipité soluble dans un excès d'acide. Ce suc est difficile à conserver : au bout de quelques heures il a perdu sa viscosité et sa transparence, et commence à se putréfier.

Composition. — Le suc pancréatique ne contient en apparence aucune substance chimique caractéristique : il renferme une forte proportion de principes albuminoïdes et les sels alcalins et alcalino-terreux, chlorures et phosphates qu'on rencontre dans tous les liquides et tissus organiques ; il contient aussi une très forte proportion de carbonates alcalins. Voici quelques analyses de ce suc, rapportées à 1000 p. :

	CHIEN				CHEVAL	HOMME	
	Fistule récente	Fistule permanente	Fistule permanente	Fistule permanente (Moyenne de 5 déterminations)		Poches du canal de Wirsung	
Eau	906,8	976,8	984,6	980,4	982,5	975,9	864,0
Matières solides. . .	99,2	23,2	15,4	19,6	17,5	24,1	135,9
Substances organiques	90,4	16,4	9,2	12,7	8,9	17,9	132,5
Cendres.	8,8	6,8	1,0	6,8	8,6	6,2	3,4
	(*C. Schmidt*)			(*Kröger*)	(*Hoppe-Seyler*)	(*Herter*)	(*Dahl*)

Les cendres de 1000 p. de ce suc contiennent chez le chien :

	Fistule récente.	Fistule ancienne.
Carbonate de soude	0,58	3,31
Chlorure de sodium	7,35	2,50
— de potassium	0,02	0,93
Phosphates terreux	0,53	0,08
Phosphate de soude	»	0,01
Chaux et magnésie	0,32	0,01
	C. Schmidt.	*Kröger.*

Cl. Bernard a trouvé pour le suc pancréatique du chien de 86 à 100 pour 1000 de résidu sec. Tiedemann et Gmelin, 87 pour 1000 (dont 7,2 de matières minérales) ; Skrebitzki 23 à 56 pour 1000. Pour le suc pancréatique de mouton, Tiedemann et Gmelin ont obtenu 36 à 52 de résidu sec pour 1000 ; Heidenhain admet 17,6 pour 1000 de suc chez le lapin et 14,3 à 36,9 pour 1000 chez le mouton.

glycérine ou de l'acide borique à 5 pour 100, et examine le pouvoir peptonisant des 3 liqueurs : seule la liqueur C digère, et digère complètement, l'albumine.

Analyse physiologique du suc pancréatique.

Le suc pancréatique, ou les macérations aqueuses de pancréas, possèdent trois propriétés physiologiques : ils saccharifient les hydrates de carbone; ils dédoublent et émulsionnent les graisses; ils peptonifient les substances albuminoïdes. Ces propriétés sont dues à trois ferments solubles : un ferment saccharifiant ou *amylopsine*; — un ferment saponifiant ou *stéapsine*; — un ferment peptonisant ou *trypsine*.

Le suc pancréatique et les macérations pancréatiques perdent leurs trois propriétés caractéristiques lorsqu'on les soumet à l'action d'une température élevée inférieure à 100°.

Von Wittich a pu par digestion avec la glycérine retirer ces ferments du tissu pancréatique. En desséchant à basse température et pulvérisant ce tissu, épuisant la poudre par la glycérine et traitant la liqueur glycérique par l'alcool, Hüfner détermine la formation d'un précipité qui, séparé par le filtre et dissous dans l'eau, transfère à cette eau la triple propriété que possède le suc pancréatique lui-même [1].

On peut, par divers procédés, obtenir en partant de ces sucs des liqueurs possédant l'une seulement des trois propriétés essentielles du suc pancréatique. Nous indiquerons deux de ces procédés.

Danilewski écrase le tissu pancréatique et le broie avec du sable en présence de l'eau : il laisse macérer à 20°-30° et sature avec la magnésie pour enlever les acides gras libres. La liqueur filtrée saccharifie l'amidon et dissout la fibrine. Pour séparer les deux ferments amylolytique et protéolytique, on peut procéder de la façon suivante. La liqueur est additionnée d'un quart de son volume de collodion épais, et le mélange est vigoureusement agité. La masse gélatineuse qui se précipite contient le ferment protéolytique. On la sépare de la liqueur dans laquelle elle s'est précipitée et on la traite par l'éther alcoolisé qui redissout le coton-poudre et laisse un dépôt retenant le ferment protéolytique : traité par l'eau, ce dépôt lui communique la propriété protéolytique, mais non amylolytique. On peut retirer à son tour l'amylopsine de la liqueur dont le ferment protéolytique a été entraîné par le collodion : pour cela on concentre cette liqueur dans le vide, on la filtre pour enlever les dépôts formés pendant la concentration, et on la précipite par l'alcool. Le précipité est traité par de l'alcool à 33 pour 100 et la liqueur alcoolique est évaporée dans le vide. Le résidu traité par l'eau lui communique la propriété de transformer l'amidon en sucre, mais non celle de peptoniser la fibrine.

Paschutin a pu démontrer l'existence indépendante des trois ferments par une méthode différente fondée sur ce que le pancréas épuisé par

(1) Hüfner, *Journal f. prakt. Chem.*, *N. F. V.*, p. 372.

certaines solutions salines communique à ces solutions soit l'une, soit l'autre des propriétés du pancréas, exclusivement ou principalement. Les solutions de chlorure de sodium, de chlorate de potasse, de sulfate de magnésie, dissolvent également les trois ferments. L'iodure de potassium, l'arsénite de potasse, le sulfite de potasse, le sel de Seignette, dissolvent particulièrement le ferment protéolytique. Le bicarbonate de soude additionné d'un peu de carbonate de la même base dissout le ferment saponifiant seul. L'arséniate de potasse additionné d'ammoniaque dissout le ferment amylolytique[1].

Dastre[2] a montré qu'on peut obtenir soit le ferment amylolytique, soit le ferment protéolytique par macération du pancréas. D'après ce savant le liquide de première macération, de macération rapide, est très actif pour transformer l'amidon; il est incapable de digérer la fibrine: il ne contient pas de ferment protéolytique. Inversement si l'on perd les premières macérations et qu'on recueille les macérations tardives, on dissout le ferment protéolytique, surtout si l'on opère avec les chiens ou les porcs inanitiés depuis 4 à 5 jours.

Quelques auteurs ont signalé dans le pancréas la présence de la caséase. W. Roberts[3] a constaté que les pancréas de porc, de bœuf, de mouton, donnent des extraits aqueux capables de coaguler le lait en milieu neutre ou légèrement alcalin. Sydney Edkins [4] a vérifié le fait qui ne peut s'observer qu'avec des macérations extrêmement faibles de pancréas, les extraits très actifs de cette glande transformant la caséine avant qu'elle ait pu être coagulée par la caséase de l'extrait.

Amylopsine ou ferment amylolytique. — Le suc pancréatique a la propriété de transformer très rapidement l'amidon en maltose et dextrines. Si l'on ajoute à quelques centimètres cubes d'une solution d'empois d'amidon, maintenue à 40°, une goutte de suc pancréatique recueilli par la fistule du canal de Wirsung (les macérations ou extraits glycérinés de la glande sont moins actifs), on constate une transformation presque instantanée : la solution d'empois d'amidon opalescente devient transparente, ne se colore pas ou se colore en brun rougeâtre par l'iode, réduit la liqueur cupropotassique, etc.

Nous avons dit comment Danilewski, Paschutin, Dastre, obtiennent, en partant du pancréas, des liqueurs possédant uniquement le pouvoir amylolytique.

Le ferment amylolytique du pancréas doit être considéré comme identique ou très analogues à celui de la salive : les produits de trans-

(1) Paschutin. *Arch. f. Anat. und Physiol.*, 1873, p. 382.
(2) *Arch. de Physiologie*. 1893. p. 774.
(3) *Proc. Roy. Soc.*, 29. p. 157.
(4) *Journal of Physiol.*, XII. p. 193.

formation de l'amidon par la salive et le suc pancréatique sont les mêmes. Nous avons étudié les produits de transformation de l'amidon dans la bouche Musculus et von Mering ont montré que la macération aqueuse de pancréas, en agissant sur l'empois d'amidon, donne une dextrine, du maltose et un peu de glucose [1].

L'activité amylolytique de la macération pancréatique augmente à partir de 0° jusqu'à 30°, conserve une valeur maximum de 30° à 45°, puis diminue jusqu'à 65°-70°, température à laquelle elle disparaît [2].

L'ébullition du suc ou des macérations pancréatiques, les acides minéraux, ajoutés en assez forte proportion, le sublimé, l'acide sulfureux, les alcalis, l'ammoniaque, détruisent l'amylopsine. Au contraire, les sels de strychnine, de morphine, de cinchonine, l'urée, l'éther, l'acide cyanhydrique, la bile, le suc gastrique, ne détruisent ni ne diminuent son pouvoir. Les acides dilués favorisent la propriété amylolytique du suc pancréatique.

Pour obtenir une solution amylolytique, on peut précipiter par l'alcool fort le suc pancréatique ou ses extraits, laver le précipité à l'alcool, le dessécher dans le vide sec, puis le reprendre par l'eau.

Stéapsine ou ferment saponifiant. — Le suc pancréatique agit sur les matières grasses neutres, physiquement en les émulsionnant, chimiquement en les saponifiant (*Cl. Bernard*).

Les graisses neutres sur lesquelles on a fait agir le suc pancréatique sont les tributyrine, trioléine, tripalmitine, tristéarine, c'est-à-dire les matières grasses des aliments.

Le tissu du pancréas, le suc pancréatique et les extraits glycérinés de pancréas frais (*von Wittich*) ou de pancréas traité par l'alcool (*Hüfner*) possèdent la propriété de dédoubler les graisses neutres en glycérine et acides gras aussi bien que les butyrines, acétines, etc. Nous avons précédemment indiqué comment Paschutin a retiré du tissu pancréatique le ferment saponifiant et ce ferment seul.

On peut mettre en évidence cette propriété saponifiante du suc pancréatique par les expériences suivantes.

On débarrasse de l'huile d'olive de ses acides gras en l'agitant à 30° ou 35° avec une solution de carbonate de soude qui sature les acides libres, puis avec de l'éther. L'éther évaporé, la matière grasse absolument neutre est mélangée soit avec du suc pancréatique frais, soit avec une macération de pancréas dans une solution étendue de carbonate de soude, soit avec un extrait glycérique de pancréas légèrement alcalinisé (9 p. de glycérine, 1 p. de solution de carbonate de soude au 20ᵉ et

(1) *Zeitsch. f. physiol., Ch.*, II, p. 403.
(2) W. Roberts, *Proc. Roy. Soc.*, t. XXXII, p. 145.

1 p. de tissu glandulaire). Si l'on prend soin d'ajouter à ces mélanges un peu de teinture de tournesol et de les porter à 37°-40°, on voit la coloration bleue diminuer progressivement et passer finalement au rouge. La matière grasse a été dédoublée en glycérine et acides gras, et ces derniers ont saturé l'alcali de la liqueur pancréatique, puis ont communiqué au mélange leur réaction acide.

On peut manifester d'une autre façon le dédoublement de la matière grasse neutre. Le mélange de graisse neutre et de suc, ou de macération pancréatique, après avoir été maintenu quelque temps à 40°, est additionné d'un peu de carbonate de soude en solution aqueuse et agité avec de l'éther : il dissout les graisses neutres. Les savons de soude produits par l'action du carbonate de soude sur les acides gras provenant du dédoublement des graisses restent en solution dans l'eau. On peut les reconnaître et les doser en précipitant les acides gras par addition de quelques gouttes d'un acide minéral à la solution aqueuse ; on sépare ces acides en agitant cette solution avec de l'éther et évaporant ce dissolvant.

Certains auteurs ont prétendu que le suc pancréatique et le pancréas ne possèdent pas par eux-mêmes, indépendamment des micro-organismes pour lesquels ils sont d'excellents milieux de culture, la propriété de saponifier les matières grasses. Mais Nencki a montré que le dédoublement des glycérides par le suc pancréatique se fait dans des milieux contenant 5 pour 1000 de phénol, qu'il est par conséquent indépendant de l'activité des microbes et doit bien être rapporté à une action diastasique du suc pancréatique.

Bokay[1] a établi que, sous l'influence du ferment saponifiant du pancréas, les lécithines sont dédoublées en acide phosphoglycérique, nevrine et acides gras.

Le ferment saponifiant peut encore dédoubler divers éthers. Nencki[2] en a fait la démonstration pour la tribenzoïcine, dédoublée en acide benzoïque et glycérine, et pour le succinate de phényle décomposé en acide succinique et phénol. Les salols sont aussi dédoublés en acide salicylique et phénol. (*G. Willenz.*) M. Berthelot avait autrefois montré qu'il saponifie les éthers acétiques et butyriques.

Le suc pancréatique agité avec de l'huile donne une émulsion permanente. Quelques auteurs en ont conclu qu'il contient un ferment émulsif, capable d'émulsionner les matières grasses. Il n'en est rien. Mais en agissant sur les graisses neutres qu'elle change en un mélange de glycérine et d'acides gras *très divisés*, la stéapsine favorise indirectement l'émulsionnement.

Trypsine ou ferment peptonisant. — On a dit comment

(1) *Zeitsch. f. physiol., Ch.*, I, p. 157.
(2) *Arch. f. exp. Pathol. und Pharm*, X, p. 367.

Danilewski et Paschutin préparaient, en partant du pancréas, des liqueurs contenant le ferment peptonisant à l'exclusion des autres ferments de cette glande. Ces procédés ne sont pas généralement employés pour la préparation des solutions de trypsine.

Kühne([1]) broie le pancréas aussitôt enlevé à l'animal vivant avec de la poudre de verre, en présence d'alcool absolu ([2]). Il traite cette masse par l'eau refroidie à 0°, précipite les liqueurs aqueuses par l'alcool fort et maintient le précipité en contact prolongé avec l'alcool anhydre. En reprenant par l'eau le précipité, il obtient des liqueurs protéolytiques.

Ainsi préparée, la solution de trypsine contient de nombreuses impuretés. Pour obtenir de meilleurs résultats, Kühne, après avoir préparé l'extrait aqueux de pancréas, l'additionne de 1 pour 100 d'acide acétique et le porte à 40° : il se produit un précipité de nature albuminoïde qu'on sépare. Le liquide est alors légèrement alcalinisé par du carbonate de soude : un nouveau précipité, essentiellement composé de sels terreux, se forme. On filtre, et dialyse la liqueur qui se débarrasse encore d'une partie des impuretés, ainsi que des peptones, leucine et tyrosine, qui se sont produites durant la manipulation. La solution est alors précipitée par l'alcool et le précipité est maintenu avec lui en contact prolongé. Traité par l'eau, ce précipité donne une liqueur protéolytique renfermant peu d'impuretés.

Kühne([3]) indique encore le procédé suivant. Le pancréas frais ou desséché est mis à macérer pendant quatre heures dans une solution d'acide salicylique à 1 pour 1000; le résidu est placé pendant 12 h. dans une solution de carbonate de soude étendue et thymolisée. Les liqueurs réunies sont additionnées de thymol et de carbonate de soude de façon que le mélange contienne 0,5 pour 100 de thymol et 0,5 pour 100 de carbonate de soude. On maintient le tout à 40° pendant six jours. Un abondant dépôt de tyrosine se produit; la liqueur séparée de ce dépôt est saturée de sulfate d'ammoniaque à la température ordinaire. Le précipité qui se forme est lavé avec une solution saturée de sulfate d'ammoniaque, jusqu'à ce que les eaux de lavage ne donnent plus la réaction albuminoïde du biuret. Il suffit de mettre une parcelle du filtre dans une solution à 0,25 pour 100 de carbonate de soude thymolisée, pour avoir une liqueur possédant un pouvoir protéolytique très actif ([4]).

([1]) *Verhandl. d. naturhist. med. Ver. zu Heidelberg. N. F.* 1.3, p. 195.

([2]) Ce traitement par l'alcool absolu a pour objet de faire apparaître la trypsine dans le tissu du pancréas : le pancréas sur l'animal vivant ne contient pas de trypsine, mais peut en fournir lorsqu'il est abandonné à l'air, ou traité par l'alcool ou les acides dilués.

([3]) *Centrbl. f. d. med. Wiss.*, 1886, n° 35.

([4]) Voir encore Kühne et Chittendem; *Zeitsch. f. Biolog.*, 1885, p. 423, un autre procédé.

Digestion trypsique.

Le suc pancréatique naturel, le suc pancréatique de macération et les solutions de trypsine préparées par l'un des procédés ci-dessus, ont la propriété de peptoniser les substances albuminoïdes. La peptonisation trypsique se différencie de la peptonisation peptique en ce qu'elle s'accomplit en milieu alcalin; mais elle peut se faire au besoin en milieu neutre ou même *très* légèrement acide; la peptonisation peptique ne s'accomplit, on le sait, qu'en milieu acide (1 à 10 pour 1000 d'acide minéral). La peptonisation trypsique, au contraire, ne peut se produire en présence d'une proportion d'acide dépassant 1 pour 1000. Nous verrons en outre que les transformations peptiques et les transformations trypsiques ne donnent pas les mêmes produits ultimes de transformation.

La dissolution d'une matière albuminoïde dans une solution de trypsine est d'autant plus rapide que la température se rapproche plus de 40°. Au delà, l'action n'augmente plus avec la température; vers 60-70° les solutions trypsiques perdent leur propriété protéolytique. Mais le pancréas bien desséché par l'alcool et l'éther, ou les précipités séchés à froid que donne l'alcool dans les solutions trypsiques, peuvent être portés à 100° sans perdre leurs propriétés protéolytiques.

La trypsine agit bien en milieu neutre; elle agit plus énergiquement en milieu alcalin; la proportion d'alcali la plus favorable est 3 à 4 pour 1000 de carbonate de soude; on peut même alcaliniser par le carbonate de soude jusqu'à 10 pour 1000. Les acides minéraux, l'acide chlorhydrique, par exemple, même en très petite quantité retardent ou suspendent l'action de la trypsine : d'après Kühne, une quantité d'acide chlorhydrique égale ou supérieure à 0,5 pour 1000 empêcherait toute action de ce suc; des doses inférieures, égales par exemple à 0.1 pour 1000, retardent déjà considérablement l'activité de ce ferment. Si cependant la liqueur contient des substances albuminoïdes en solution, ces proportions d'acide chlorhydrique ont sur lui une action inhibitoire beaucoup moins marquée. Les acides organiques nuisent moins à l'action de la trypsine que les acides minéraux : en présence de 0,1 pour 1000 d'acide acétique ou d'acide lactique, elle transforme aussi rapidement les substances albuminoïdes qu'en milieu neutre. Il y a plus : une solution d'ovalbumine additionnée d'un peu de chlorure de sodium et de 1 à 2 pour 100 de bile est plus rapidement peptonisée en présence de 0,2 pour 1000 d'acide lactique qu'en milieu neutre [1]. Le borax et le cyanure de potassium semblent favoriser l'action trypsique. Les sels

[1] Lindberger. *Maly's Jahresb. f. Th. Ch.*, 1883, p. 280.

de mercure, de fer, l'acide salicylique en forte proportion, contrarient cette action.

Pour reconnaître la présence de la trypsine dans un suc pancréatique ou dans une liqueur organique quelconque, on fait généralement agir cette liqueur sur de la fibrine à 40° en présence d'un antiseptique ([1]) et du carbonate de soude (0,3 pour 100 d'eau). Si la liqueur contient de la trypsine, la fibrine se dissout ([2]).

Arthus substitue à ces procédés le suivant, fondé sur cette observation que la trypsine est le seul de tous les ferments peptonisants qui donne de la tyrosine en quantité pondérable aux dépens des substances albuminoïdes, de telle sorte que la production dans une liqueur albumineuse de ce corps cristallisable et peu soluble est plus caractéristique de la digestion trypsique que la liquéfaction de la fibrine, et même que la production de protéoses. Mais il faut de toute nécessité se mettre à l'abri des microbes qui peuvent produire eux-mêmes de la tyrosine aux dépens des substances albuminoïdes.

A cet effet, à une solution de fibrine dans le fluorure de sodium à 1 pour 100, Arthus mélange volumes égaux de suc pancréatique, ou de liqueur pancréatique, et de fluorure de sodium à 2 pour 100. Le mélange fluoré à 1 pour 100, et par conséquent stérile, est abandonné à l'étuve à 40°. Au bout d'un temps plus ou moins long selon l'activité de la liqueur tryptique, on voit se déposer au fond du vase des masses blanchâtres formées par la réunion de très fines aiguilles cristallines biréfringentes de tyrosine.

Ce procédé, très exact pour reconnaître la trypsine, demande malheureusement un très long temps d'observation, la séparation et la cristallisation de la tyrosine étant un phénomène tardif de la transformation des substances albuminoïdes par ce ferment ([3]).

Lorsqu'on fait agir le suc pancréatique ou l'extrait aqueux de pancréas sur une substance albuminoïde naturelle, sur de la fibrine par exemple, on voit la fibrine se dissoudre peu à peu, puis, après un temps suffisamment prolongé il se fait dans la liqueur un dépôt cristallin plus

([1]) L'addition d'un antiseptique puissant (quelques gouttes de thymol ou de sulfure de carbone) est indispensable, car les sucs pancréatiques sont des milieux de culture très favorables aux micro-organismes, et les microbes de la putréfaction ont la propriété de déterminer, aux dépens des substances albuminoïdes, la production de substances identiques à celles qui résultent de la transformation trypsique, notamment les protéoses et peptones.

([2]) Cl. Fermi propose d'employer la gélatine comme réactif de la trypsine. Avec cette substance thymolisée il fait une gelée ferme (7 de gélatine pour 100 d'eau) qu'il place au fond de petits tubes à essais. Il verse sur cette gélatine, placée à 40°, la solution à essayer. La gélatine se liquéfie d'autant plus vite qu'il y a plus de trypsine. *Arch. f. Hygiene*, XII, p 235.

([3]) On doit remarquer : 1° que beaucoup de bactéries donnent de la tyrosine en détruisant les albuminoïdes sans pour cela qu'il soit démontré que cette transformation soit attribuable à la trypsine ordinaire ; 2° que quelques substances protéiques, telles que la gélatine, ne donnent pas de tyrosine par la trypsine.

ou moins abondant. Supposons qu'aussitôt la dissolution de la fibrine produite nous examinions la composition du liquide de digestion ; nous observerons les faits suivants. Il reste au fond du vase une très petite quantité de substance non digérée. Le liquide filtré, porté à l'ébullition, donne un coagulum plus ou moins abondant. On constate même que ce coagulum se produit en deux temps, vers 56°, puis vers 64°-75°. Hermann [1] admet que ces deux coagulums correspondent à deux globulines formées par le dédoublement de la fibrine. Arthus et Huber [2] ont montré qu'ils proviennent l'un et l'autre de la fibrine dissoute dans les produits de sa transformation trypsique et dédoublée à la température de 56°. Débarrassée de ce coagulum, la liqueur filtrée contient des substances albuminoïdes protéosiques. Elle ne coagule pas par les acides à froid ou à l'ébullition ; elle donne à la température ordinaire un précipité par l'acide nitrique, le ferrocyanure de potassium acétique, le chlorure de sodium acétique, précipités solubles à chaud et se reformant par refroidissement

On peut distinguer dans le produit de cette digestion une hétéroprotéose, une protoprotéose, une deutéroprotéose et une peptone.

Supposons maintenant qu'on fasse agir très longtemps la trypsine sur la fibrine, et qu'on attende que la tyrosine se dépose dans la liqueur ; celle-ci, débarrassée par filtration de ce précipité, ne coagule plus à l'ébullition ; elle donne les réactions des substances albuminoïdes, mais non plus nettement les trois réactions protéosiques par l'acide nitrique, par le ferrocyanure de potassium acétique, et par le chlorure de sodium acétique. Elle précipite encore, mais moins abondamment, par le sulfate d'ammoniaque dissous à saturation : elle renferme donc encore des protéoses, mais presque uniquement de la deutéroprotéose, et surtout des peptones. A côté d'elles la liqueur dissout des produits qui proviennent d'une hydrolyse avec dédoublement encore plus avancé des substances protéiques primitives, produits qui ne présentent plus les réactions des corps albuminoïdes. Ils consistent surtout en glucoprotéines, leucine et tyrosine, avec un peu d'acide aspartique, d'ammoniaque et d'une substance mal définie appelée *protéine-chromogène*.

La peptone obtenue par l'action prolongée de la trypsine sur les substances albuminoïdes, notamment sur la fibrine, n'est pas la même que celle qui résulte de l'action prolongée du suc gastrique sur ces mêmes substances (p. 145). Kühne appelle la première antipeptone ou trypsine-peptone, la seconde amphopeptone ou pepsine-peptone. Nous n'avons pas ici à étudier (ce qui a été déjà fait) les modes de préparation et de séparation de ces deux sortes de peptones. Supposons que nous ayons

[1] *Zeitsch. f. physiol., Ch.*, XI, p. 508.
[2] *Arch. de Physiol.*, 1893, p. 447.

obtenu ces peptones séparées des différentes substances qui les accompagnent : dissolvons-les dans l'eau et soumettons-les à l'action de la trypsine à une température de 40°. L'antipeptone (trypsique) ne subit aucune transformation sous l'influence de la trypsine ; l'amphopeptone (pepsique) au contraire est modifiée ; on voit se déposer des masses cristallines de tyrosine mélangée de leucine. Il reste en solution une peptone : c'est de l'antipeptone et non plus de l'amphopeptone, car si on l'isole de cette liqueur, elle n'est plus transformée par le suc pancréatique.

Nous pouvons résumer ces notions en disant : 1° la pepsine agit en milieu acide : l'acidité la plus favorable à son action correspond à 2 ou 3 pour 1000 d'acide chlorhydrique ; elle n'agit pas en milieu neutre ou alcalin. Le produit ultime des transformations peptiques des substances albuminoïdes est l'amphopeptone. Dans cette digestion il ne se produit pas sensiblement de substance appartenant au groupe des acides amidés, et en particulier il ne se fait pas de tyrosine.

2° La trypsine agit en milieu alcalin, neutre ou très faiblement acide ; elle perd toute activité en présence de 1 pour 1000 d'acide chlorhydrique. Les produits ultimes de transformation tryptique sont l'antipeptone et des acides amidés principaux de l'économie, à savoir la leucine et la tyrosine.

La trypsine agit sur toutes les substances albuminoïdes, ovalbumine, sérumalbumine, globulines, caséines, donnant ainsi des protéoses, des peptones, de la leucine et de la tyrosine.

La gélatine est dissoute par le suc pancréatique et transformée en gélatoses et en gélatine-peptone. Nencki a obtenu, en faisant agir sur la gélatine une macération de pancréas, de la gélatine-peptone, de la leucine, du glycocolle, de l'ammoniaque, mais pas de tyrosine [1].

Le tissu conjonctif n'est attaqué par la trypsine qu'après avoir été gonflé par les acides. L'élastine du tissu élastique est transformée en élastoses.

En résumé, le suc pancréatique agit sur presque toutes les substances alimentaires ; il transforme les hydrates de carbone en matières sucrées ; il émulsionne et dédouble les graisses neutres qu'il change en partie en glycérine et acides gras ; il peptonise les substances albuminoïdes en milieu légèrement alcalinisé par les carbonates alcalins ou même en milieux neutres.

[1] Ce qui se conçoit d'après ce que nous avons dit (p. 67 et 108) de la constitution de la gélatine. D'après Kühne, la gélatine pure ne donnerait ni glycocolle, ni leucine (?)

QUARANTE-SIXIÈME LEÇON

DIGESTION DUODÉNALE (*suite*). — LA BILE.

LA BILE

La bile sécrétée par les cellules propres du foie (fig. 71) coule dans le duodénum par les canaux hépatique et cholédoque, ou s'emmagasine d'abord dans la vésicule du fiel greffée sur les canaux précédents.

L'homme adulte produit en moyenne, par 24 heures, 650 centimètres cubes de bile, soit environ 10 cent. cubes par kilogr.; le chien en donne 19, le chat 15, le mouton 25, le lapin 130, l'oie 12 gr. par kilogramme de leur poids. On voit que les herbivores produisent plus de bile que les carnivores; mais chez les premiers elle est un peu plus étendue. Cette sécrétion, quoique continue, s'active deux heures après le repas, augmente durant 6 à 7 heures, puis diminue.



Fig. 71. — Lobule hépatique entouré des ramifications de ses vaisseaux sanguins, et montrant les canalicules biliaires concentriques se rendant au canal biliaire *a*.

Les boissons aqueuses, l'injection d'eau dans les veines; l'usage des phosphates de sodium et d'ammonium, des benzoates et salicylates de soude, du podophyllin, de l'ipécacuanha, du colchique, de l'aloès, de la rhubarbe, du jalap, etc., accroissent la sécrétion biliaire. Le calomel, le sublimé, le taraxacum, etc. ne l'influencent pas, mais paraissent agir seulement sur les contractions de la vésicule du fiel. Un régime mixte de pain et de viande favorise, à l'état normal, la sécrétion de la bile. L'abstinence, et le régime riche en graisses, la diminuent.

Propriétés physiques. — Telle qu'elle sort du foie, la bile est un liquide clair, un peu sirupeux, verdâtre chez l'herbivore, jaune orangé ou brune, chez le carnivore. Sa saveur est amère avec arrière-goût

sucré et nauséeux; son odeur, presque nulle lorsqu'elle est fraîche, rappelle un peu le musc. Elle ne contient pas d'éléments morphologiques. En séjournant dans la vésicule du fiel elle s'épaissit et se charge d'un mucus qui la rend filante. Après la mort, et si elle reste longtemps dans cette vésicule, elle laisse déposer des globules graisseux, de fines granulations de phosphate calcique et des lamelles de cholestérine.

La densité de la bile humaine, retirée de la vésicule va de 1020 à 1033.

Propriétés chimiques. — Recueillie dans la vésicule du fiel, c'est un liquide alcalin chez les herbivores; très légèrement acide chez les carnivores. A l'air elle s'acidifie et donne un dépôt d'acides gras et de cholestérine; plus tard elle s'alcalinise, se putréfie, puis dégage de la triméthylamine et laisse cristalliser du phosphate ammoniaco-magnésien. Lorsqu'elle n'a pas séjourné dans la vésicule, elle se dissout à peu près entièrement dans l'eau; ces solutions incoagulables par la chaleur, sont difficiles à filtrer et moussent par agitation.

Additionnée d'eau et d'alcool, ou d'acide acétique, la bile de la vésicule donne un précipité de mucus généralement volumineux (de 0,14 à 0,25 pour 100 de bile chez l'homme).

Les acides minéraux y produisent un précipité floconneux formé des acides biliaires qui étaient unis à la soude. C'est à cette sorte de savon (*bilates* de soude) que la bile doit sa propriété de mousser et de dégraisser les étoffes.

Légèrement acidifiée après avoir été étendue d'eau et débarrassée de mucus, la bile précipite l'albumine, la gélatine, les protéoses (en partie), les alcaloïdes et beaucoup de glucosides qui s'unissent aux acides biliaires.

Composition. — La bile contient deux groupes de substances caractéristiques : les *sels à acides biliaires* et les *matières colorantes biliaires*. Elles sont accompagnées de sels minéraux et notamment de sels de fer, de graisses, de savons, de lécithine, de cholestérine, etc.: on n'y trouve pas de substances albuminoïdes.

1 000 parties de bile humaine contiennent :

Eau.	Résidu sec.	Auteurs.	Eau.	Résidu sec.	Auteurs.
860,0	140,0	*Frerichs.*	977,4	22,6	*Jacobsen.*
898,1	101,9	*Gorup-Besanez.*	871,0	129,0	*Ritter.*
908,7	91,3	*Id.*	906,7	83,3	*Hoppe-Seyler.*
828,1	171,9	*Id.*			

1 000 parties de bile contiennent chez les animaux :

	Eau.	Résidu.	Auteurs.
Chien . .	950,60	49,40	*Spiro.*
—	813,56	186,44	*Hoppe-Seyler.*
Porc	888,00	112,00	*Gundelach* et *Strecker.*
Bœuf	904,40	95,60	*Berzelius.*
Oie	800,20	199,80	*Marsson.*

On a trouvé dans la bile de l'homme pour 1000 parties de 6.30 à 10,8 de matières minérales ayant la composition suivante :

	Frerichs		*Jacobsen*	*Yeo et Herroun*
KCl	»	»	0,28	7,17 (KCl + NaCl)
NaCl	2,5	2,0	5,50	
CO^3Na^2	»	»	0,95	0,51
PO^4Na^3	2,0	2,5	1,30	0,15
CO^3Ca	»	»	»	0,10
$(PO^4)^2Ca^3$	1,8 (avec $P^2O^7Mg^2$)	2,8 (avec $P^2O^7Mg^2$)	0,37	0,03
$P^2O^7Mg^2$			traces	»
$CaSO^4$	0,2	0,4	»	»
PO^4Fe	traces	traces	traces	»
Cendres totales	6.5	7,7	8,40	7.96

Les cendres de la bile renferment de petites quantités de fer : 100 centimètres cubes de bile contiennent :

	Fer.	Auteurs.
Bile de l'homme	$0^{gr}004$ à $0^{gr}010$	*Young.*
— —	0,062	*Hoppe-Seyler.*
Bile de bœuf	0,003 à 0,006	*Young.*
Bile de chien	0,0063 à 0,0078	*Hoppe-Seyler.*
— —	0,0021 à 0,0045	*Ivo Novi.*
— —	0,00094	*Dastre.*

La bile renferme des gaz : 100 parties de bile en contiennent, mesurés à 0° et à 760 mm. de mercure, les quantités suivantes :

	CO^2 libre.	CO^2 combiné.	O.	Az.	Auteurs.
Chien	$18^{cc}80$	$54^{cc}67$	$0^{cc}26$	$0^{cc}52$	*Pflüger.*
—	13,88	33,40	»	»	*Bogoljubow.*
Mouton	20,40	0,78	»	»	*Id.*
Chien	20,60	47,40	»	»	*Charles.*
Lapin	16,70	126,50	»	»	*Id.*

Les acides de la bile y existent surtout à l'état de sels de soude. Ils sont toxiques : introduits directement et en faible quantité dans le sang, ils détruisent les globules rouges dont la matière colorante passe dans les urines ; à dose plus élevée ils sont vénéneux. Une partie de ces acides reste dans l'intestin où ils sont dédoublés ; une faible proportion est résorbée et détruite dans le torrent circulatoire.

100 parties de bile humaine contiennent :

Glycocholate de Na.	Taurocholate de Na.	Auteurs.
—	—	—
4,804	1,567	*Socoloff.*
3,03	0,87	*Hoppe-Seyler.*
2,10	0,75	*Trifanowski.*
10,58		*Frerichs* (Moyenne de 2 analyses).
8,22		*Gorup-Besanez* (Moyenne de 2 analyses).

La quantité de sels biliaires trouvée dans 100 cent. cub. de bile a été :

Chien (vésicule)	11,959
— (bile fraîchement sécrétée	3,460
Porc (*Grundlach* et *Strecker*).	8,380
Kanguroo (*Schlossberger*)	7,590
Oie (*Marsson*)	14,960
Python (*Vogtenberger* et *Schlossberger*).	8,460

La cholestérine et les graisses forment de 26 à 30 pour 100 du résidu fixe, soit 2,5 à 4,5 pour 1 000 de bile fraîche. Elles sont dissoutes à la faveur des sels à acides biliaires. La cholestérine paraît manquer dans la bile des poissons. Dans 1 000 parties de bile humaine on trouve :

Savons.	Graisses.	Lécithines.	Cholestérine.	Auteurs.
16,30	3,6	0,2	3,3	*Trifanowski.*
13,90	7,3	5,3	3,5	*Hoppe-Seyler.*
14,60	»	»	»	*Socotoff.*
»	3,2		1,6	*Frerichs.*
»	9,2		2,6	*Id.*
8,10	5,2		2,5	*Trifanowski.*

1 000 parties de bile de chien donnent :

	Savons.	Graisses.	Lécithines.	Cholestérine.
Bile de la vésicule.	31,55	28,41	26,92	4,49
	1,04	0,83	9,30	1,33
Bile fraîchement sécrétée	1,27	3,35	1,18	0,74
	1,10	2,39	1,21	0,49

Origine des matériaux biliaires. — Les matériaux biliaires dérivent des albuminoïdes du sang. Les acides biliaires paraissent provenir des albuminoïdes originaires du dédoublement de l'hémoglobine. Quant aux substances colorantes, elles viennent de l'hématine qui se forme dans ce même dédoublement. On avait depuis longtemps remarqué que le poids des globules rouges humides s'élève dans le sang qui traverse le foie, tandis que celui du fer diminue, ce qui paraît bien démontrer une désassimilation de l'hémoglobine dans cet organe. La quantité de bilirubine augmente d'ailleurs dans la bile lorsqu'on injecte dans le sang une solution d'un sel biliaire qui détruit les globules rouges, ou lorsqu'on a recours à l'injection intraveineuse d'eau pure qui produit le même résultat, ou bien enfin si l'on injecte à un animal le sang d'une autre espèce dont l'hémoglobine n'est pas assimilée par lui.

La cholestérine qu'on rencontre dans le tissu nerveux et dans les globules rouges et blancs paraît provenir de ces trois origines.

Passage de matériaux étrangers dans la bile. — L'eau injectée dans les veines fait apparaître de l'albumine dans la bile. Les sucres de canne ou de raisin introduits dans les vaisseaux s'éliminent aussi partiellement, et peu après, par cette voie. Il n'en est pas ainsi de la quinine, de l'acide benzoïque, du calomel. Les métaux vénéneux, plomb, cuivre, arsenic, antimoine, etc., l'iodure de potassium, l'essence de térébenthine, se retrouvent dans la bile, souvent en abondance.

ACIDES BILIAIRES

Les acides de la bile existent dans cette excrétion à l'état de sels de soude. Ils forment deux groupes distincts : les *acides glycocholiques* et les *acides taurocholiques*. Nous verrons qu'ils diffèrent légèrement dans chacune des espèces animales.

Les acides glycocholiques sont des corps azotés, mais non sulfurés. Soumis à une ébullition prolongée, en présence d'hydrate de baryte, ils se dédoublent, en fixant de l'eau, en glycocolle et acide cholalique : le glycocolle est, on le sait, un acide amidé. Les acides cholaliques ne sont plus azotés.

Les acides taurocholiques sont azotés et sulfurés. Soumis à une ébullition prolongée en présence d'hydrate de baryte, ils se dédoublent, en fixant de l'eau, en taurine et acide cholalique. La taurine est un acide amidé et sulfuré.

Les acides glycocholiques et taurocholiques sont dans la bile combinés aux alcalis : à la soude chez la plupart des animaux, à la potasse chez quelques poissons de mer.

La bile ne contient pas toujours de l'acide glycocholique et de l'acide taurocholique : dans un grand nombre d'espèces on rencontre surtout, ou exclusivement, les sels de l'un de ces acides. Les biles de veau et de bœuf renferment les deux sortes de sels biliaires. La bile de chien, d'après Strecker et d'après Hoppe-Seyler, ne contient qu'un taurocholate. Dans la bile de la plupart des mammifères, suivant Bensch, on trouve du taurocholate de soude avec un peu de glycocholate (notamment chez les moutons). Chez les poissons, silure, morue, perche, esturgeon, on rencontre des taurocholates alcalins avec des traces de glycocholates.

Les sels biliaires sont solubles dans l'eau et dans l'alcool et insolubles dans l'éther qui les précipite de leur solution alcoolique.

Pour retirer ces sels de la bile, on peut procéder de la façon suivante : Dans une large capsule on évapore au bain-marie de la bile de

veau, en présence d'une grande quantité de sable lavé, et l'on pulvérise finement le résidu. Cette poudre est épuisée par l'alcool bouillant, et la solution, décolorée par ébullition sur du noir animal, est jetée sur un filtre. Le filtratum est évaporé au bain-marie; le résidu est dissous dans une petite quantité d'alcool absolu. L'addition d'éther anhydre à cette solution alcoolique provoque l'apparition d'un trouble ou d'un précipité résineux amorphe : conservée quelque temps sous l'éther, cette masse se transforme peu à peu en aiguilles cristallines soyeuses et brillantes qui constituent la *bile dite cristallisée* ou *bile de Plattner* [1].

ACIDE GLYCOCHOLIQUE : $C^{26}H^{43}AzO^{6}$

Cet acide cristallise en fines aiguilles et en prismes incolores (fig. 72). A la température ordinaire il se dissout dans 300 p. d'eau et, dans 120 parties à 100°. La solution aqueuse saturée à chaud dépose l'acide par refroidissement sous forme cristalline. Il est abondamment soluble dans l'alcool fort : l'eau le précipite partiellement de cette liqueur en flocons qui se transforment en masses cristallines. Il se dissout très peu dans l'éther qui le précipite aussi de sa solution alcoolique.

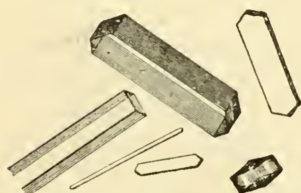


Fig. 72. — Acide glycocholique.

L'acide glycocholique est dextrogyre : sa solution dans l'alcool possède un pouvoir rotatoire $[\alpha]_j = +29°$.

Soumis à l'ébullition en présence d'une lessive alcaline, d'hydrate de baryte ou d'acides chlorhydrique ou sulfurique étendus, l'acide glycocholique se dédouble, en fixant une molécule d'eau, en *glycocolle* et *acide cholalique* :



$$\underset{\text{Ac. glycocholique.}}{C^{26}H^{43}AzO^{6}} + H^{2}O = \underset{\text{Glycocolle.}}{C^{2}H^{5}AzO^{2}} + \underset{\text{Ac. cholalique.}}{C^{24}H^{40}O^{5}}$$

L'action prolongée des acides minéraux, en déshydratant à son tour l'acide cholalique, fait apparaître une nouvelle substance, la *dyslysine* $C^{24}H^{36}O^{3}$, matière amorphe qui peut être transformée en acide cholalique par hydratation et qu'on retrouve dans les excréments.

L'acide sulfurique concentré dissout l'acide glycocholique. Si l'on vient à chauffer, la solution se trouble, et il se précipite, sous forme

[1] On doit à Pottenkofer une réaction permettant de reconnaître ces acides biliaires, même s'ils n'existent qu'en solution très étendue, comme dans les urines des ictériques : on l'indiquera à propos de la recherche et de l'analyse de la bile (p. 567).

de gouttelettes oléagineuses qui se concrètent ensuite, un anhydride de l'acide glycocholique : *l'acide cholonique* $C^{26}H^{41}AzO^{5}$.

L'acide glycocholique se dissout facilement dans les solutions d'alcalis et de carbonates alcalins. Les glycocholates d'alcalis sont solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther. Ils se déposent par concentration de leurs solutions alcooliques en fins prismes à quatre faces. L'éther précipite ces solutions en masses amorphes qui cristallisent ultérieurement. Les solutions aqueuses des glycocholates alcalins ne sont pas précipitées par les sels alcalino-terreux ; elles le sont par l'azotate d'argent, les sels cuivriques, les sels ferreux. L'acétate neutre de plomb précipite abondamment, mais non totalement, les glycocholates. Il se fait une masse amorphe soluble dans l'alcool chaud, se déposant partiellement, par refroidissement de la solution alcoolique, partie en poudre, partie en flocons.

Comme l'acide glycocholique, les glycocholates possèdent un pouvoir rotatoire dextrogyre. Pour le glycocholate de soude, ce pouvoir rotatoire est de $[\alpha]_j = +25°,7$.

Le glycocholate de soude, qui n'existe pas dans la bile des carnivores, est abondant dans la bile de veau. C'est donc en partant de cette dernière, où il se trouve d'ailleurs mélangé au taurocholate de soude, qu'on prépare l'acide glycocholique. Les principales méthodes sont les suivantes :

1° On fait la bile cristallisée de Plattner (p. 554); on dissout ces cristaux dans l'eau, et on ajoute à cette solution de l'acide sulfurique étendu jusqu'à ce qu'il se produise un trouble persistant; il se réduit, au bout de quelques heures, en groupes d'aiguilles et gouttelettes huileuses. On jette sur le filtre; on lave à l'eau froide, et lorsque la masse est devenue blanche, on la dissout dans l'eau chaude : par refroidissement, on obtient de belles aiguilles d'acide glycocholique (*Strecker*).

2° On peut précipiter la bile de veau fraîche par une solution d'acétate de plomb, laver le précipité à l'eau et le dissoudre dans l'alcool. Dans la solution alcoolique on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré et l'on jette sur le filtre pour séparer le sulfure de plomb; le filtratum alcoolique est additionné d'eau jusqu'à formation d'un trouble persistant. Ce trouble se résout en un précipité qui lui-même se transforme en aiguilles cristallines d'acide glycocholique (*Strecker*) [1].

[1] Le procédé suivant est dû à Gorup-Besanez. On évapore la bile de bœuf, le résidu est épuisé par l'alcool à 90 pour 100; cette solution est évaporée, et le nouveau résidu, repris par l'eau, est additionné d'eau de chaux et soumis à une douce chaleur. Dans ces conditions le pigment se précipite. On jette sur un filtre : le filtratum après refroidissement est additionné d'acide chlorhydrique étendu jusqu'à formation d'un trouble et abandonné à lui-même. Au bout de quelques heures, le liquide est rempli d'une masse d'acide glycocholique qu'il ne reste qu'à laver à l'eau. (Gorup-Besanez, *Maly's Jahresb., f. Th. Ch.*, 1871, 225.)

ACIDE TAUROCHOLIQUE : $C^{26}H^{45}AzSO^7$

L'acide taurocholique (*acide choléinique* de Demarçay et de Strecker) peut être obtenu, mais difficilement, sous forme de fines aiguilles cristallines. Il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool ; il est insoluble dans l'éther, qui le précipite de sa solution alcoolique. Cet acide est dextrogyre.

Soumis à l'ébullition en présence d'une lessive alcaline, d'eau saturée de baryte, d'un acide étendu, ou même avec de l'eau seule, l'acide taurocholique se dédouble en fixant une molécule d'eau en un acide amidé, la taurine ($C^2H^7AzSO^3$ ou AzH^2-C^2H^4-SO^3H) et acide cholalique :



$$C^{26}H^{45}AzSO^7 + H^2O = C^2H^7AzSO^3 + C^{24}H^{40}O^5$$

Ac. taurocholique. Taurine. Ac. cholalique.

Plus facilement décomposable que l'acide glycocholique, l'acide taurocholique n'a pu être préparé assez pur pour être analysé à l'état isolé. On ne connaît donc sa composition que par l'étude de ses produits de décomposition ou par ses combinaisons salines.

Les taurocholates d'alcalis sont solubles dans l'eau et dans l'alcool ; par évaporation de leur solution alcoolique, ils se déposent cristallisés. Insolubles dans l'éther, ils sont précipités par lui de leur solution alcoolique en masses amorphes se transformant en aiguilles cristallines.

Les solutions aqueuses de taurocholates alcalins ne sont pas précipitées par le sulfate de cuivre, par l'azotate d'argent ou par l'acétate neutre de plomb : l'acétate basique de plomb fournit au contraire avec elles un précipité soluble dans l'alcool bouillant.

Comme l'acide taurocholique, les taurocholates possèdent un pouvoir rotatoire dextrogyre : pour le taurocholate de soude dissous dans l'alcool, ce pouvoir rotatoire spécifique est de $[\alpha]_j = +24°.5$.

Ce dernier sel existe dans la bile de bœuf à côté du glycocholate. Dans la bile de chien, le taurocholate de soude se rencontre seul.

Pour préparer l'acide taurocholique, on se sert généralement de cette dernière bile. Évaporée à siccité, elle laisse un résidu qu'on épuise par l'alcool ; la solution alcoolique est décolorée par le noir animal puis évaporée. Le nouveau résidu est dissous dans l'alcool absolu et la solution alcoolique précipitée par l'éther. On obtient ainsi une masse de taurocholate de soude qui cristallise peu à peu. Pour en retirer l'acide taurocholique, on dissout ce sel dans l'eau et on le précipite par l'acétate basique de plomb en présence d'ammoniaque. Le précipité séparé par le filtre et lavé est mis en suspension dans l'alcool et traité par H^2S. Le filtratum est additionné d'éther qui précipite une matière sirupeuse

dans laquelle se forment bientôt des cristaux ayant l'apparence de fines aiguilles soyeuses qui se liquéfient rapidement au contact de l'air.

On peut aussi se proposer de retirer l'acide taurocholique de la bile de bœuf où son sel sodique est mélangé au glycocholate de soude. L'acétate neutre de plomb, nous l'avons vu, précipite abondamment l'acide glycocholique de ses solutions aqueuses mais non l'acide taurocholique. L'addition ultérieure d'acétate basique de plomb à la liqueur, débarrassée par filtration du précipité obtenu par l'acétate neutre, détermine la formation d'un nouveau précipité contenant encore un peu d'acide glycocholique et l'acide taurocholique. Pour les séparer, il faut opérer par précipitations fractionnées. On met le précipité en suspension dans l'alcool, et on le traite à refus par H^2S. La liqueur alcoolique filtrée est additionnée d'éther qui précipite les deux acides qu'on redissout dans la soude étendue. La solution est à son tour mêlée d'acétate de plomb, puis peu à peu d'acétate basique jusqu'à ce que le précipité commence à s'agglutiner. A ce moment tout l'acide glycocholique a été précipité avec une partie de l'acide taurocholique; il ne reste plus en solution que du taurocholate de soude. La liqueur filtrée est additionnée de nouveau d'acétate basique de plomb et traitée comme nous l'avons indiqué à propos de la préparation de l'acide taurocholique en partant de la bile de chien.

AUTRES ACIDES BILIAIRES

On a décrit dans la bile de différents animaux des acides biliaires voisins des acides glycocholique et taurocholique. C'est ainsi que la bile de porc contient un acide *hyoglycocholique* $C^{27}H^{43}AzO^5$ (1), se dédoublant par hydratation en glycocolle et acide hyocholalique $C^{25}H^{40}O^4$ et un acide *hyotaurocholique* $C^{27}H^{45}AzO^6$ se dédoublant en taurine et acide hyocholalique qui diffère légèrement de l'acide cholalique de la bile de bœuf.

De même dans la bile de l'oie on trouve un acide spécial, l'acide *chénotaurocholique*.

La bile de l'homme enfin contiendrait, d'après quelques auteurs, des acides qu'il conviendrait de distinguer des acides de la bile de bœuf.

ACIDE CHOLALIQUE : $C^{24}H^{40}O^5$ — ACIDE CHOLÉIQUE : $C^{25}H^{42}O^4$ ACIDE FELLIQUE : $C^{23}H^{40}O^4$

Ce ne sont plus des acides biliaires, mais des dérivés immédiats de ces acides.

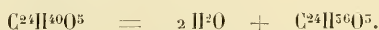
(1) Ou même, d'après Jolin, deux *acides hyoglycocholiques*.

Acide cholalique. — *L'acide cholalique* ou *cholique* est, on l'a vu, le produit de dédoublement commun des acides glycocholique et taurocholique. Les acides *hyocholalique* et *chénocholalique* lui correspondent et jouissent de ses principaux caractères.

On prépare l'acide cholalique en faisant bouillir 24 heures la bile de bœuf cristallisée avec de l'hydrate de baryte. On ajoute alors à la liqueur un excès d'acide chlorhydrique qui précipite l'acide cholalique à l'état impur; on le lave à l'eau, on le redissout dans la soude et on le reprécipite par un acide minéral. Le dépôt formé est recouvert d'éther: l'acide cristallise peu à peu. On l'égoutte à la trompe; on le redissout dans l'alcool chaud et on ajoute de l'eau à cette dissolution jusqu'à ce qu'il se forme un trouble persistant; par refroidissement, l'acide cholalique cristallise. On le connaît aussi sous la forme amorphe.

La solution dans l'éther de l'acide amorphe donne des prismes quadrangulaires terminés en biseaux. De sa solution alcoolique chaude, il se sépare des tétraèdres qui deviennent opaques à l'air. C'est un alcoolate qui répond à la formule $C^{24}H^{40}O^5 + C^2H^6O$ (*Mylius*). Mais ce corps perd son alcool par ébullition avec l'eau et devient anhydre. Dissous dans l'acide acétique bouillant et dilué, il forme l'hydrate $C^{24}H^{40}O^5,H^2O$ (¹). Sa solution dans l'alcool *absolu* donne des croûtes cristallines d'acide cholalique anhydre. Il fond à 195°. Le pouvoir rotatoire spécifique de l'acide anhydre est $[\alpha]_D = +35°$.

L'acide cholalique est un peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et même dans l'éther. Une ébullition prolongée avec les acides ou une température maintenue à 200°, lui font perdre 2 molécules d'eau et le transforment en *dyslysine* $C^{24}H^{36}O^3$:



$$C^{24}H^{40}O^5 = 2H^2O + C^{24}H^{36}O^3.$$

L'acide cholalique est monobasique et biatomique. On connaît le *cholalate d'éthyle* $C^{24}H^{39}(C^2H^5)O^5$; la *cholalamide* $C^{24}H^{39}(AzH^2)O^4$, etc. Le cholalate de baryum se dissout dans l'eau; celui de calcium est un peu soluble dans l'alcool bouillant.

Si l'on chauffe l'acide cholalique avec les alcalis concentrés, on obtient des hydrocarbures huileux présentant la réaction de Pettenkoffer qui leur est commune avec l'acide lui-même. Il se fait en même temps un mélange de palmitate, propionate, acétate et formiate alcalins.

Traite-t-on l'acide cholalique par de l'acide nitrique chaud aussi longtemps qu'il se dégage des vapeurs nitreuses, on le transforme en un nouvel acide qui cristallise en lamelles étroites : c'est l'*acide choléo-camphorique*. Il répondrait à la formule $C^{10}H^{16}O^4$. Latschinoff, qui l'a

(¹) *Bull. Soc. chim.*, t. XLIX, p. 58.

découvert, le considère comme un isomère de l'acide camphorique ; il est bibasique comme celui-ci et dextrogyre. Chauffé avec les acides chlorhydrique et sulfurique, il se déshydrate et reproduit l'acide cholalique.

Suivant Tappeiner, l'oxydation de l'acide cholalique, par le bichromate de potasse et l'acide sulfurique, donnerait trois nouveaux acides : l'*acide cholestérique* $C^{12}H^{16}O^{7}$ [1], l'*acide pyrocholestérique* $C^{11}H^{16}O^{7}$ et l'*acide cholanique* $C^{20}H^{28}O^{6}$ qui forme des flocons solubles dans l'alcool et dans l'éther. Les acides palmitique, stéarique et acétique apparaissent en même temps [2]. Enfin, l'oxydation ménagée de l'acide cholalique donnerait l'*acide déhydrocholalique* $C^{24}H^{34}O^{5}$, qui fournit par oxydation l'*acide bilianique* $C^{24}H^{34}O^{8}$ [3] auquel Mylius attribue la constitution $C^{21}H^{31}O^{2}(CO^{2}H)^{3}$.

En oxydant l'acide cholalique par l'acide nitrique, Hammarsten a obtenu l'*acide déhydrocholalique* $C^{24}H^{34}O^{5}$ qui paraît répondre à la constitution $C^{21}H^{31}O(CO^{2}H)(COH)^{2}$.

Cet acide cholalique jouit donc d'une double fonction alcoolique. D'après ce fait, et en tenant compte de ses produits d'oxydation successifs, Mylius lui attribue la formule $C^{21}H^{32}(OH)(CO^{2}H)(CH^{2}\cdot OH)^{2}$.

Acide choléique $C^{24}H^{42}O^{4}$. — Dans la préparation de l'acide cholalique avec la bile de bœuf, on obtient en même temps que l'acide cholalique une petite quantité d'un autre acide auquel Latschinoff a donné le nom d'*acide choléique*. On le purifie en passant par le sel de baryum. Son oxydation ménagée laisse environ 50 pour 100 d'acide cholanique $C^{25}H^{38}O^{7}$, mais pas d'acide bilianique $C^{25}H^{42}O$ [4].

Acide fellique $C^{25}H^{40}O^{4}$. — Dans les produits qui résultent de la décomposition des acides biliaires par les acides, à côté des acides cholalique et choléique, on trouve encore l'acide fellique $C^{25}H^{40}O^{4}$. Il dérive d'une substance existant en petite quantité dans la bile, et qui se rapproche beaucoup des acides glychocholique et taurocholique. Ce troisième acide biliaire se sépare, grâce à ses sels de baryum ou de magnésium qui sont moins solubles que les cholalates correspondants. L'acide fellique est dextrogyre, de saveur amère, fusible à 120°. La chaleur le décompose en émettant des vapeurs à odeur térébenthinée. Il se colore en bleu par la réaction de Pettenkoffer.

Acide lithofellique $C^{20}H^{36}O^{4}$. — On rencontre quelquefois, dans la panse des ruminants et dans leurs intestins, des calculs presque entiè-

(1) Il ne faut pas le confondre avec un produit d'oxydation de la cholestérine, $C^{26}H^{42}O^{4}$, qui porte aussi le nom d'acide cholestérique.

(2) Voir à ce sujet *Bull. Soc. chim.*, XXXVIII, 131.

(3) Voir sur ces corps divers les mémoires, *Bull. Soc. chim.*, XLVI, 818 et 874 ; et XLIX, 60 et 834. — *Ibid.*, 3e série, t. II, p. 771, pour les isomères α et β de l'acide hyocholalique.

(4) *Bull. Soc. chim.*, t. XLIX, p. 56.

rement formés d'un corps très voisin de l'acide cholalique, et auquel on a donné le nom d'acide *lithofellique*. Il forme la majeure partie des *bézoards orientaux* extraits de l'estomac de certaines chèvres, bouquetins et antilopes sauvages. Ces concrétions, épuisées par l'alcool bouillant, cèdent à ce dissolvant l'acide lithofellique qui cristallise en croûtes dures formées de rhomboèdres aigus à 6 pans. L'acide lithofellique est insoluble dans l'eau ; il fond à 205°.

MATIÈRES COLORANTES BILIAIRES

Les pigments biliaires principaux sont la *bilirubine* et la *biliverdine* : encore celle-ci peut-elle être considérée comme un produit d'oxydation de la première. La bilirubine est rouge brun ; la biliverdine est verte. Selon la prédominance de l'une ou de l'autre de ces matières colorantes, la bile est jaune, brune ou verte. D'après A. Vossius, la quantité de matières colorantes biliaires produite par le chien serait en moyenne de $0^{gr},112$ par 24 heures ; soit de $0^{gr},057$ à $0^{gr},093$ pour 100 gr. de bile.

BILIRUBINE

La bilirubine (*bilifulvine, biliphéine, cholépyrrhine*) est la matière colorante la plus importante de la bile des carnivores. On la trouve aussi dans les cellules hépatiques, dans le sérum sanguin, les urines des ictériques. A l'état de sel de chaux, elle forme souvent la majeure partie des calculs biliaires colorés. Elle paraît se produire dans le sang, les tissus et le foie aux dépens de la matière colorante des globules rouges. Elle serait isomère avec l'hématoporphyrine [1].

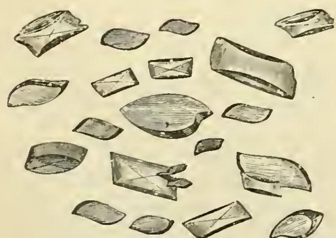


Fig. 73. — Bilirubine.

La bilirubine ($C^{32}H^{36}Az^4O^6$) a été obtenue amorphe et cristallisée. Dans le premier état, elle forme une poudre jaune-rougeâtre, rappelant le sulfure d'antimoine amorphe ; cristallisée, elle ressemble à l'acide chromique : elle est alors formée de tablettes rhombiques dont les angles obtus sont souvent arrondis (fig. 73).

[1] Nencki et Sieber (*Bull. Soc. chim.*, 3e série, IV, 95) ont établi les poids moléculaires de l'hématoporphyrine et de la bilirubine par la méthode de Raoult (solution en $C^2H^4Br^2$, en $C^2H^4O^2$ et dans le phénol). Ils arrivent par cette voie au poids moléculaire correspondant à la formule $C^{16}H^{18}Az^2O^3$ pour ces deux substances qu'ils croient isomères.

La bilirubine est absolument insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éther, un peu plus dans l'alcool; elle se dissout un peu dans la benzine, le sulfure de carbone, l'alcool amylique, la glycérine. Elle est plus soluble dans le chloroforme (1 partie de bilirubine se dissout en 580 de chloroforme). Ses solutions ont une couleur allant du jaune au rouge brunâtre : son pouvoir colorant est très considérable : sous une épaisseur d'un centimètre et demi une solution au 500 000e paraît encore colorée.

Elle cristallise par évaporation de sa solution chloroformique.

Le spectre de la bilirubine ne présente pas de bandes d'absorption caractéristiques : toutes les couleurs sont absorbées du rouge au violet, mais l'absorption augmente à mesure qu'on se rapproche des couleurs les plus réfrangibles.

La bilirubine se comporte comme un acide : elle s'unit aux alcalis, à l'ammoniaque et à leurs carbonates. Les acides ajoutés à la solution aqueuse de bilirubinates alcalins précipitent la bilirubine.

Ces mêmes solutions aqueuses de bilirubinates sont précipitées par les solutions de sels alcalino-terreux à l'état de bilirubinates. Celui de chaux, très fréquent dans les calculs, constitue une masse brillante, ou une poudre brun foncé, de formule $C^{32}H^{34}Az^2O^6Ca$. Les bilirubinates alcalino-terreux sont insolubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme.

Lorsqu'on abandonne une solution de bilirubinate alcalin à l'air, elle devient verdâtre : c'est que la bilirubine s'est unie à l'oxygène et transformée en biliverdine. Sous l'influence de l'acide nitrique nitreux la bilirubine est aussi oxydée. Elle donne ainsi une série de produits que nous étudierons plus loin.

Exposée sous une cloche ou en solution chloroformique à l'action du brome, la bilirubine fond en une masse sombre insoluble dans le chloroforme, soluble dans l'alcool, en donnant des solutions verte, violette, bleue, rouge, jaune, suivant que le brome agit plus ou moins. Ce sont des produits successifs de substitution bromée. Maly admet l'existence de trois corps définis, bleu, rouge et jaune. Le bleu correspond à la formule $C^{32}H^{33}Br^3Az^4O^6$; ce serait une tribromobilirubine.

L'hydrogène naissant (amalgame de sodium et eau) transforme la bilirubine en hydrobilirubine $C^{32}H^{40}Az^4O^7$. Plusieurs physiologistes considèrent cette hydrobilirubine comme très voisine (sinon identique) de l'*urobiline*, l'une des matières colorantes de l'urine.

La bilirubine est peu abondante dans la bile elle-même. On se sert, pour préparer ce pigment, de calculs biliaires de veau qui sont généralement très riches en bilirubinate de calcium; ceux qui sont lourds et rouges ou jaune-bruns peuvent contenir jusqu'à 40 pour 100 de

bilirubinates. Ces calculs sont finement broyés et épuisés à l'éther et à l'alcool bouillant (pour dissoudre leur cholestérine et des acides divers), puis à l'eau bouillante qui dissout les sels biliaires. Le bilirubinate de calcium est alors décomposé par l'acide chlorhydrique étendu de 2 volumes d'eau; la bilirubine est mise en liberté; on lave la poudre à l'eau acidulée pour dissoudre les combinaisons calciques, magnésiennes et phosphatées, puis à l'eau distillée pour enlever l'acide, et enfin à l'alcool. La matière est alors longuement épuisée, au digesteur continu, par le chloroforme bouillant; la solution chloroformique est évaporée et le résidu est lavé au chloroforme froid tant que celui-ci se colore en vert, puis à l'éther pour enlever une autre matière colorante, la bilifuscine. On reprend le précipité de bilirubine par le chloroforme bouillant et on le fait cristalliser par refroidissement.

BILIVERDINE : $C^{32}H^{36}Az^{4}O^{8}$

Elle existe dans la bile des omnivores en petite proportion et d'une façon à peu près exclusive dans celle des herbivores et des animaux à sang froid. On l'a signalée aussi dans les calculs biliaires, dans le contenu de l'intestin, sur le bord du placenta du chien, dans le test de quelques mollusques, les coquilles d'œufs d'oiseaux, etc.

La biliverdine doit être considérée comme un produit d'oxydation de la bilirubine. On ne l'a pas obtenue bien cristallisée; cependant, en évaporant une solution de biliverdine dans l'acide acétique cristallisable, il se dépose des plaquettes verdâtres rhombiques à angles émoussés.

Elle est insoluble dans l'eau, dans l'éther, dans le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine; facilement soluble dans l'esprit de bois, l'acide acétique glacial.

Les solutions de biliverdine ne donnent pas de bande d'absorption : l'ensemble des couleurs du spectre est absorbée, et d'autant plus qu'on s'approche de l'extrémité la plus réfrangible du spectre. Le rouge est seize fois moins absorbé que le violet.

La biliverdine se dissout dans les alcalis et les carbonates alcalins, donnant des solutions qu'on peut précipiter par les acides ou par les sels de calcium, de baryum et de plomb.

Par les agents d'oxydation, notamment par l'acide nitrique, la biliverdine donne une série de produits sur lesquels on reviendra.

L'hydrogène naissant (*amalgame* de Na et *eau*; *étain* et HCl) transforme la biliverdine en hydrobilirubine.

Pour préparer la biliverdine, on abandonne longtemps au contact de l'air en couche mince une solution alcaline de bilirubine jusqu'à ce que la couleur soit devenue verte; on précipite alors la liqueur par

l'acide chlorhydrique; on lave à l'eau le précipité; on le dissout dans de l'alcool, et on le précipite de sa solution alcoolique par addition d'eau. On peut l'épuiser par le chloroforme pour le débarrasser de toute trace de bilirubine.

On peut oxyder la bilirubine par le bioxyde de plomb. On l'ajoute à la solution de bilirubinate alcalin : en quelques minutes la liqueur est devenue vert foncé. On sature par l'acide acétique qui précipite du biliverdinate de plomb, et l'on traite cette masse par un mélange d'alcool et d'acide sulfurique. Le plomb est séparé à l'état de sulfate de plomb par filtration; la liqueur alcoolique étant étendue d'eau, la biliverdine se précipite en flocons (*Maly*).

Nous avons dit que sous l'influence de l'acide nitrique, les pigments biliaires subissent une série d'oxydations qui les font passer par une suite de colorations variées. Cette réaction des pigments biliaires est connue généralement sous le nom de *réaction de Gmelin*. Si dans un verre à précipité on verse quelques centimètres cubes d'acide nitrique fort contenant une petite quantité d'acide nitreux, et par-dessus, sans agiter ni mélanger les deux liquides, la solution aqueuse de bilirubinate alcalin ou la bile; — ou bien si dans un verre à réactif on verse quelques centimètres cubes d'acide sulfurique concentré et, par-dessus, un mélange formé par une solution de nitrate alcalin et d'une solution de bilirubinate alcalin ou de bile, ou d'urine bilieuse, dans tous ces cas on observe une série d'anneaux superposés présentant les colorations suivantes : au bas de la couche biliaire, au contact de l'acide, zone jaune-rouge, au-dessus et de bas en haut des zones rouge, violette, bleue et verte [1].

Cette réaction est assez sensible pour se manifester très nettement avec 4 cent. cubes d'une solution contenant $0^{gr},00025$ de bilirubine. On peut de même démontrer l'existence de ce pigment dans des liqueurs au 80 000me.

Si l'on additionne une solution de bilirubinate alcalin d'un mélange de chlorure de calcium et d'ammoniaque, on détermine la formation d'un précipité de bilirubinate de chaux. Après avoir lavé ce précipité, si on le soumet à l'action de l'alcool bouillant acidulé d'acide sulfurique, on voit la liqueur prendre une belle coloration vert émeraude (*Hupperl*).

[1] L'existence de ces zones, et disposées dans l'ordre précédent, est nécessaire pour caractériser les pigments biliaires : en effet, d'autres substances peuvent donner avec l'acide nitrique des produits colorés divers : c'est ainsi que certains pigments, les lutéines, par exemple, donnent avec l'acide nitrique un anneau bleu et un anneau verdâtre.

BILICYANINE; BILIPURPURINE; CHOLÉTÉLINE

La série de colorations obtenues dans la réaction de Gmelin résulte de la production successive de substances colorantes dont la première et la plus importante est la biliverdine.

La coloration bleue est due à la formation d'un corps appelé *bilicyanine* par Heynsius et Campbell, *cholécyanine* par Stokvis. Cette substance a été caractérisée par le spectre d'absorption de ses solutions acides (2 bandes situées de part et d'autres de D). Si l'on traite par une petite quantité d'acide nitrique nitreux une solution de bilirubinate alcalin jusqu'à ce que la solution soit devenue bleue, et si l'on agite avec du chloroforme, cette liqueur cède à ce dissolvant sa matière colorante; en lavant à l'eau la solution chloroformique jusqu'à lui enlever tout l'acide qu'elle a pu dissoudre, on obtient une liqueur violette. Par évaporation du chloroforme, il reste un résidu amorphe, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther. La solution chloroformique additionnée d'un acide étendu, présente le spectre d'absorption ci-dessus indiqué. Cette solution alcalinisée, devenue violet foncé, donne un spectre d'absorption à 3 bandes : une sombre dans le rouge entre C et D, voisine de C; une moins nette recouvrant D et une très peu marquée dans le vert au milieu de l'espace qui sépare les raies D et E.

La coloration violette de la réaction de Gmelin est considérée comme résultant du mélange des colorations bleue et rouge. La coloration rouge est due à une substance non isolée à laquelle on a donné le nom de *bilipurpurine*.

La substance jaune appelée *cholétéline* est le produit ultime de la réaction de Gmelin. La formule de ce corps serait, d'après Maly, $C^{32}H^{36}Az^{4}O^{12}$. Pour l'obtenir on met de la bilirubine en suspension dans l'alcool et on soumet cette liqueur à l'action de vapeurs nitreuses. La bilirubine transformée se dissout peu à peu : lorsque la couleur est devenue jaune clair, on verse dans l'eau : la cholétéline se précipite sous forme de flocons semblables à de l'oxyde ferreux. C'est une substance amorphe, soluble dans les alcalis, dans le chloroforme, l'alcool, l'éther, l'acide acétique. Ses solutions acides présentent un spectre d'absorption constitué par une bande pâle comprise entre B et F ; les solutions neutres n'ont pas de bandes d'absorption. Par les agents réducteurs, notamment par l'amalgame de sodium, la cholétéline ne donne pas de bilirubine, mais de l'hydrobilirubine ; ce dernier corps étant le produit définitif commun de la réduction des diverses matières colorantes issues de la bilirubine.

AUTRES MATIÈRES COLORANTES BILIAIRES

La bilirubine et la biliverdine sont accompagnées souvent de traces d'autres substances colorantes peu connues. La *bilifuscine* accompagne la bilirubine dans les calculs hépatiques. Elle répondrait à la formule $C^{32}H^{40}Az^{4}O^{8}$. C'est une poudre brillante d'un brun noir, insoluble dans l'eau et le chloroforme, soluble dans l'alcool et dans les alcalis dont les acides la précipitent. Elle équivaut à la bilirubine + $2H^{2}O$.

La *biliprasine*, $C^{32}H^{44}Az^{4}O^{12}$, accompagne la bilifuscine. Elle est d'un vert noirâtre, insoluble dans l'eau, l'éther et le chloroforme, soluble dans les alcalis et faiblement dans leurs carbonates. Sa solution alcoolique brunit par l'ammoniaque. La *bilihumine*, mal définie, se forme lorsqu'on laisse ces substances s'oxyder à l'air en présence des alcalis.

HYDROBILIRUBINE — STERCOBILINE

Hydrobilirubine $C^{32}H^{40}Az^{4}O^{7}$. — L'*hydrobilirubine* est, on l'a vu, le produit de la réduction de la bilirubine et de la biliverdine par l'hydrogène naissant. Elle est identique ou très rapprochée de l'*urobiline* découverte par Jaffé dans les urines de fiévreux, et qu'on peut rencontrer exceptionnellement dans les urines normales. Maly a constaté son existence dans la bile fraîche de l'homme et dans le sérum de sang de bœuf. L'urobiline urinaire provient des matières colorantes biliaires réduites et résorbées dans l'intestin. Elle peut être partiellement et directement formée aux dépens de la matière colorante du sang dans les cellules de l'économie. L'équation suivante indique les rapports de l'hydrobilirubine avec la bilirubine.



$$\underset{\text{Bilirubine.}}{C^{32}H^{36}Az^{4}O^{6}} + H^{2}O + H^{2} = \underset{\text{Hydrobilirubine.}}{C^{32}H^{40}Az^{4}O^{7}}$$

L'hydrobilirubine se présente sous forme d'une poudre brun rougeâtre, peu soluble dans l'eau et dans l'éther, facilement soluble dans l'alcool, dans l'alcool éthéré et dans le chloroforme. Elle se dissout dans les alcalis en donnant des hydrobilirubinates alcalins dont les solutions jaunes rappellent bien la couleur de l'urine. Les acides les rougissent par mise en liberté de l'hydrobilirubine. L'hydrobilirubine est encore caractérisée par son spectre d'absorption. Ses solutions, en présence d'un peu d'acide, ont une bande d'absorption entre les raies b et F du spectre solaire; les solutions alcalines (hydrobilirubinates) possèdent cette même bande, mais extrêmement pâle; elle reparaît très

marquée, mais un peu déplacée vers le rouge, si l'on ajoute à la solution ammoniacale deux gouttes de chlorure de zinc. Enfin, signalons comme caractéristique de cette substance la belle coloration rose avec fluorescence verte de ses solutions ammoniacales en présence d'un peu de zinc.

L'hydrobilirubine ne donne pas la réaction de Gmelin. Elle ressemble beaucoup à la stercobiline des matières fécales.

Stercobiline (¹). — Nous décrirons ici la substance colorante principale des excréments, parce qu'elle paraît dériver de la bilirubine par réduction et qu'elle est très rapprochée de l'hydrobilirubine.

On l'obtient facilement en extrayant les matières fécales avec de l'alcool acidulé (17 parties d'alcool pour 3 parties SO^4H^2). L'extrait dilué d'eau est agité avec du chloroforme qui dissout le pigment et l'abandonne par évaporation. Ce mode de préparation ne nous paraît pas devoir donner une espèce colorante homogène.

Le spectre d'absorption de la stercobiline est à peu près le même que celui de l'hydrobilirubine ; mais tandis que cette substance, après le traitement par le chlorure de zinc et l'ammoniaque, montre une fluorescence verte et trois bandes d'absorption, la stercobiline ainsi traitée donne la même fluorescence mais quatre bandes d'absorption. Le spectroscope permet de différencier aussi la stercobiline de l'urobiline normale (qui se confond avec la choleteline et qui n'a qu'une bande en F). Mais la stercobiline pourrait être identique à l'urobiline pathologique qui colore l'urine des fiévreux et qui semble être un pigment puisé dans l'intestin et passé dans les urines.

PSEUDOMUCINE BILIAIRE

La bile est filante et visqueuse : elle doit cette propriété à la présence d'une substance qu'on a longtemps considérée comme une mucine, parce que, comme les mucines, elle est précipitée par l'alcool et par l'acide acétique. Mais les travaux récents de Landwehr et de Paijkull ont montré que la substance dite mucine biliaire doit être détachée du groupe des mucines (Voir *Pseudomucine*, p. 120).

Landwehr prépare cette substance de la façon suivante : de la bile fraîche agitée avec une baguette, est additionnée lentement d'acide acétique. La matière muqueuse précipitée adhère à la baguette, tandis que les acides biliaires tombent en grande partie au fond du vase. La matière filante est lavée dans de l'eau acidulée par l'acide acétique, puis dans de l'eau distillée, jusqu'à ce que les acides biliaires soient

(¹) Mac Munn, *Journ. of physiol.*, X, 115.

enlevés aussi complètement que possible. Le résidu est alors agité dans une solution de carbonate de soude à 1 ou 2 pour 1000 qui le dissout peu à peu; la solution est filtrée et enfin additionnée, sans excès, d'acide acétique qui précipite la pseudomucine ([1]).

Paijkull se sert de l'alcool pour précipiter la pseudomucine biliaire. C'est une sorte de nucléoalbumine, ainsi que nous l'avons dit.

La quantité de mucine biliaire contenue dans la bile est très variable; d'après Paijkull, elle oscillerait autour de 1 pour 1000 ([2]).

Le même auteur admet aussi, dans la bile, l'existence d'une mucine vraie à côté de la pseudomucine. Cette mucine vraie n'y serait d'ailleurs qu'en quantité très petite. Dans quelques cas, en effet, Paijkull a observé dans la bile l'existence d'une substance précipitable par l'acide acétique, insoluble dans un excès de cet acide, mais toujours en quantité si petite qu'il a été impossible de la soumettre à des recherches précises.

RECHERCHE ET ANALYSE DE LA BILE

Recherches qualitatives. — Si l'on veut simplement démontrer la présence de la bile, ou plutôt d'un acide biliaire, dans un liquide tel que l'urine ou le sang, on pourra recourir à la *réaction de Pettenkoffer*. On évapore l'urine ou l'on coagule le sang additionné de 2 vol. d'eau, on filtre, évapore au bain-marie, et reprend le résidu sec par de l'alcool. On délaye dans quelques gouttes d'eau l'extrait alcoolique desséché, on ajoute un peu de sucre en poudre, puis, goutte à goutte, de l'acide sulfurique préalablement mêlé de son poids d'eau et on laisse refroidir jusqu'à ce que la dissolution qui se trouble redevienne limpide. La liqueur passe à l'orangé, au carmin, puis à un beau pourpre (*réaction de Pettenkoffer*); elle finit par jaunir lentement. L'eau en excès, la chaleur à 60°, empêchent cette réaction.

Il faut remarquer que les albuminoïdes peuvent se dissoudre dans l'acide sulfurique concentré surtout en présence d'acide acétique cristallisable et donner un rouge violet qu'on pourrait confondre avec la réaction de Pettenkoffer si l'on n'avait pas eu le soin de les éliminer par l'emploi des extraits ci-dessus ([3]).

Les *pigments biliaires* se révèlent à leur tour par le *procédé Gme-*

([1]) Landwehr. *Zeitsch. f. physiol., Ch.*, V. p. 371.

([2]) Les nombres généralement donnés sont bien supérieurs; mais il semble que les expérimentateurs n'ont eu que de la pseudomucine impure.

([3]) L'alcool amylique et l'acide oléique, la cholestérine, le lait, les muscles, les acides gras à poids moléculaire élevé, quelques résines peuvent se colorer aussi en rouge plus ou moins pur par la réaction de Pettenkoffer. Mais on peut contrôler au besoin cette réaction par l'examen spectroscopique : le pourpre dû aux acides biliaires absorbe le violet en commençant par sa partie la plus réfrangible s'il est étendu; plus concentré il absorbe les parties du violet

lin dont on a déjà parlé. Il suffit d'ajouter, sans mélanger, aux liqueurs aqueuses supposées les contenir, ou mieux au produit de ces liqueurs acidulées épuisé par du chloroforme chaud que l'on évapore ensuite, un peu d'acide nitrique chargé de vapeurs nitreuses, dans ces conditions, on voit successivement apparaître les teintes verte, bleue, violette, rouge et jaune qui caractérisent la biliverdine et, en général, les pigments de la bile.

Analyse quantitative de la bile et des calculs biliaires. — Le procédé suivant est dû à G. Hüfner. Il est rapide et assez exact : on additionne la bile de son vol. d'alcool à 83° centésimaux ; les mucus, épithéliums, quelques sels minéraux se séparent ; on filtre, on distille l'alcool dans le vide ; on reprend le résidu par son volume d'éther et l'on ajoute à la liqueur, en acide chlorhydrique, 5 pour 100 du volume de bile primitif. L'acide glycocholique impur se précipite bientôt : l'éther contient surtout les matières colorantes, les graisses et la cholestérine. Les cristaux d'acide glycocholique sont essorés à la trompe avec de l'eau glacée qui entraîne l'acide taurocholique ; on neutralise la liqueur avec de la soude, on évapore sur du noir au bain-marie et l'on épuise le résidu par de l'alcool. Après avoir chassé ce dissolvant, on étend d'eau et l'on précipite l'acide taurocholique par le sous-acétate de plomb. On décompose ce sel en solution alcoolique par de l'hydrogène sulfuré, on filtre à chaud, on évapore l'alcool et on laisse se déposer l'acide taurocholique. Les eaux mères contiennent de la névrine et de l'urée.

Quant à la solution éthérique d'où l'on a précipité les acides biliaires, elle contient les graisses, la cholestérine, les matières colorantes ; on peut évaporer l'éther, reprendre le résidu par un peu de soude alcoolique pour saponifier les corps gras et les pigments, et ajouter de nouveau de l'éther qui ne dissout plus dès lors que la cholestérine.

Pour l'analyse des *calculs biliaires*, 10 à 12 grammes en sont pulvérisés et séchés à 100°. On épuise la poudre à l'eau bouillante et l'on concentre ces eaux à 100 centimètres cubes : une partie sert à doser le résidu soluble séché à 105° et les cendres solubles ; une autre, évaporée à sec et reprise par l'alcool légèrement éthéré, donne le glycocholate sodique.

de plus en plus réfrangibles, puis complètement le violet (*Bogomaloff* et *Schenk*); mais ces colorations s'altèrent très rapidement.

La réaction de Pettenkoffer est due à l'action du furfurol (résultant de la décomposition du sucre par SO^4H^2) sur les acides biliaires. Mylius a démontré qu'une goutte de furfurol dans 10 cent. cub. d'eau donne une liqueur dont une ou deux gouttes colorent en rouge pourpre les solutions d'acides biliaires fortement acidifiées d'acide sulfurique (*Zeitsch. f. physiol. Chem.*, t. XI, p. 492). Udransky a montré l'extrême sensibilité de cette réaction qui permet de mettre en évidence 0gr,00005 d'acide biliaire dissous dans 5 cent. cub. d'alcool.

La poudre épuisée à l'eau chaude est alors successivement traitée par l'alcool et par l'éther. Le liquide alcoolique laisse déposer la matière grasse et un peu de cholestérine : l'éther dissout surtout cette dernière substance. Le résidu insoluble dans ces dissolvants cède à l'acide chlorhydrique un peu concentré les principes minéraux, phosphates et oxydes terreux, unis aux pigments. On en extrait alors la bilirubine par le chloroforme bouillant ; le résidu de ce dissolvant, lavé à l'alcool, donne après dessiccation le poids de ces pigments. La partie restée insoluble représente les produits de leur oxydation ou altération : biliprasine, bilihumine, etc.

RÔLE DE LA BILE DANS LA DIGESTION

Affluant en abondance au moment de l'arrivée du chyme dans le duodénum, la bile se mélange, en même temps que le suc pancréatique, aux aliments en partie peptonisés. Les matériaux biliaires continuent ensuite à parcourir l'intestin. Une portion en est résorbée : l'eau, les sels alcalins à acides gras et les sels analogues, ainsi qu'une partie des produits de la décomposition des acides biliaires passent dans les chylifères. Mais ces derniers acides ne se retrouvent pas eux-mêmes dans le sang : décomposés dans l'intestin, leurs dérivés solubles, le glycocolle et un peu de taurine, sont résorbés, tandis que l'acide cholalique ou la dyslysine, se retrouvent dans les fèces ; quelquefois même on y rencontre de l'acide glycocholique non décomposé. La cholestérine, une certaine quantité de graisses et de matières colorantes biliaires, celles-ci en partie altérées et réduites à l'état d'urobiline, passent dans les excréments, et après avoir été partiellement résorbées, sont ensuite rejetées au dehors.

Au contact du chyme la bile précipite, par ses acides biliaires mis en liberté grâce à l'acidité du milieu, les matières albuminoïdes non peptonisées : elle les transforme en grumeaux résiniformes sur lesquels agit rapidement le suc pancréatique. La pepsine est précipitée par ces mêmes acides et entravée dans ses effets. Les peptones déjà formées ne sont ni altérées, ni précipitées, par les sels biliaires dont elles séparent toutefois les acides sous forme d'émulsion (1).

De nombreuses observations, entre autres celles faites sur des animaux dont on laissait écouler la bile au dehors de l'intestin par une fistule biliaire, ont démontré que cette liqueur joue un rôle dans l'absorption des corps gras. La bile concourt, en effet, à leur émulsion par ses savons et son mucus.

(1) Maly et Smith, *Bull. Soc. chim.*, t. XLI, 269.

La petite quantité d'acides des corps gras mis en liberté sous l'influence du suc pancréatique s'unit à la soude des sels biliaires en précipitant une quantité équivalente d'acides biliaires.

Une intéressante expérience réalisée par A. Dastre montre que la bile joue un rôle dans l'absorption des matières grasses et la production du chyle. Dastre pratique sur le chien la fistule cholécysto-intestinale : le canal cholédoque est lié et sectionné, et la vésicule biliaire abouchée en un point de l'intestin grêle éloigné de la région duodénale dans laquelle continue à se déverser le suc pancréatique. L'animal étant guéri du traumatisme opératoire, on lui fait absorber un repas riche en matières grasses et, quatre à cinq heures après, on le sacrifie et l'on ouvre la cavité abdominale. Dans toute la région intestinale ne contenant que le suc pancréatique, les chylifères sont transparents, remplis d'un liquide aqueux; à partir du point où la bile se déverse dans l'intestin, les chylifères sont opaques; leur contenu a une apparence laiteuse. Cette expérience est la contre-partie de la célèbre observation de Cl. Bernard sur le lapin. On sait que chez cet animal le suc pancréatique se déverse dans l'intestin à environ 35 centimètres au-dessus de l'ouverture du canal biliaire : les chylifères ne sont laiteux qu'à partir du point où le suc pancréatique se répand dans l'intestin. De ces deux expériences il résulte que la bile joue un rôle dans la préparation du chyle; qu'elle est un agent nécessaire, mais non suffisant de la production du chyle laiteux.

On a établi que le chyle contient plus de corps gras chez l'animal normal que chez celui dont la bile ne s'écoule plus dans l'intestin.

La bile ne paraît pas être apte à transformer l'amidon en dextrine et en glycose (*Nasse*). Toutefois quelques auteurs (*Von Wittich; Gianuzzi*) ont admis qu'il existait dans la bile, même fraîche, un ferment apte à saccharifier l'amidon. Il est bon de rappeler que le foie lui-même contient un ferment qui transforme en sucre le glycogène hépatique, et que, dans certains cas, ce ferment pourrait bien passer en petites quantités dans la bile.

D'après certains auteurs, la bile s'opposerait dans l'intestin aux fermentations intestinales. Les animaux qui perdent leur bile par une fistule, rendraient des excréments d'une odeur repoussante et émettraient des gaz putrides. La maigreur qu'on observe chez ces animaux, la chute de leurs poils, leur langueur, devraient être rapportées à une résorption continue de ptomaïnes et autres substances toxiques dues à la putréfaction intestinale. Arthus n'a pas observé ces accidents dans les nombreux cas de fistule biliaire complète qu'il a pu suivre pendant des mois entiers.

Emicch a démontré que 2 à 5 pour 1000 d'acide taurocholique empêchent la putréfaction d'une infusion de chair ou de pancréas et arrê-

tent les fermentations alcoolique et lactique. Ces mêmes doses entravent les effets de la pepsine et de la ptyaline, *ainsi que l'action saccharifiante du suc pancréatique*. L'acide glycocholique est bien moins actif. Toutefois les expériences de Copeman et Winston ont établi que nombre de bactéries pullulent *in vitro*, aussi bien dans les milieux qui ont reçu de la bile que dans ceux qui n'en ont pas reçu ([1]).

La bile ne semble donc jouer dans la digestion qu'un rôle tout à fait accessoire se rattachant à l'absorption des matières grasses.

BILE PATHOLOGIQUE ET CALCULS BILIAIRES

Bile pathologique. — Les matériaux fixes de la bile augmentent dans les cas d'affections abdominales graves, dans les maladies du cœur où la circulation hépatique s'embarrasse, dans le choléra, la rétention biliaire, etc. Au contraire, la bile devient plus aqueuse dans les affections inflammatoires du poumon, l'hydropisie, le diabète, la tuberculose simple sans dégénérescence du foie.

Dans la fièvre typhoïde, la bile est très appauvrie en sels biliaires et en matières colorantes, elle se charge de graisses, devient acide, contient de la leucine et de la tyrosine.

Chez les tuberculeux, elle est aussi très riche en corps gras.

L'ictère l'enrichit très notablement en pigments. Scherer a trouvé chez un homme mort de cette affection : *Eau*, 859 ; *sels à acides biliaires*, 78,9 ; *pigments biliaires*, 44,3 ; *graisses*, 8,8 ; *sels*, 8,0.

Dans l'atrophie du foie, la néphrite, l'hydrothorax, on trouve souvent dans la bile une notable proportion de cholestérine cristallisée.

Dans la dégénérescence graisseuse du foie, la maladie de Bright, après l'injection d'eau dans le sang, dans quelques cas d'hypérémie hépatique, la bile contient de l'albumine. Dans la maladie de Bright, le choléra, après l'ablation des reins, dans l'urémie, l'urée s'accumule dans la bile. Chez les diabétiques elle contient quelquefois beaucoup de glycose. Il suffit, du reste, d'injecter du sucre de canne dans les veines pour le voir apparaître dans la bile (*Cl. Bernard*).

Beaucoup de poisons, éliminés par le foie, passent dans la bile : l'arsenic, l'antimoine, le cuivre, le mercure, le plomb, les iodures, l'essence de térébenthine, l'indigotate de soude, etc., injectés dans le sang, se retrouvent dans la bile.

Calculs biliaires. — Chez les malades où la bile séjourne trop longtemps dans la vésicule du fiel, dans la cirrhose, chez ceux qui sont

(1) D'après Limbourg, en présence de la bile certains produits de la putréfaction (acides amidés, ammoniaque, ptomaïnes) seraient moins abondants. *Journ. physiol.*, t. X, p. 213.

sous le coup d'une nutrition ou d'un fonctionnement hépatique impar faits, il peut se former des calculs ou se faire des sédiments biliaires. Tantôt ils ne consistent qu'en un amas cristallin de cholestérine entremêlée de particules de matières colorantes et de mucine ; tantôt ce sont des concrétions sablonneuses ou des calculs. Ceux-ci peuvent, après dessiccation, être légers et presque incolores : ils sont alors très riches en cholestérine. Ou bien ils sont durs et d'une teinte orangée brune; dans ce cas ils sont riches en pigments (fig. 74). Nous avons dit (p. 560) comment on les reconnaît et comment on les analyse.

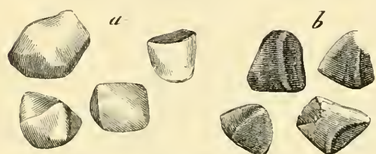


Fig. 74. — Calculs biliaires : *a*, de cholestérine ; *b*, de pigments.

Les calculs biliaires sont généralement expulsés avec les fèces.

Les *calculs riches en cholestérine* sont les plus communs. Ils se reconnaissent à leur densité inférieure à celle de l'eau, à leur couleur blanche, verdâtre, bleuâtre ou grise. Souvent ils sont translucides à l'état frais ; ils blanchissent à l'air. Quelques-uns sont cristallins, à surface rugueuse ; la cholestérine s'y trouve sous forme de petits cristaux microscopiques, lamelleux, radiés, souvent séparés par des granulations pigmentaires de $0^{mm},001$ à $0^{mm},005$ de diamètre. D'autres sont blanchâtres, comme cireux, à texture amorphe, à cassure conchoïdale. Leur centre, ou noyau, est en général riche en matières minérales formées surtout de sulfates et phosphates terreux.

Les calculs de cholestérine sont très solubles dans l'alcool et dans l'éther bouillants. Ils fondent sur la lame de platine, puis brûlent avec une flamme fuligineuse. Voici deux analyses dues à Planta et Kékulé :

Cholestérine	62,3	90,82
Mucus et matières organiques diverses	12,3	1,35
Matières colorantes biliaires	3,9	0,20
Autres matières biliaires solubles dans l'eau pure	18,3	0,79
Substances dissoutes par les acides (elles contenaient $3^{gr},9$ de matières minérales)	9,1	
Graisses neutres	»	2,02
Sels minéraux	»	0,28
Eau	»	4,89

Les *calculs riches en pigments biliaires* sont brun rouge ou rouge orangé ; la cassure en est terreuse ou résineuse. Ils sont durs et plus lourds que l'eau. Leur poussière examinée au microscope est vert foncé par réflexion, rouge par transmission. Ils sont formés surtout de bilirubinate de chaux, très rarement de biliverdinate. Ils contiennent aussi des cristaux ou des couches de cholestérine, entremêlés d'acide chola-

lique et choloïdique, de bile inaltérée, de mucus, de sels terreux divers, de produits d'altérations particuliers, de pigments. En voici deux analyses, la première due à Phipson, la seconde à Joyeux :

	Porc.	Homme.
Eau	8,00	»
Cholestérine et graisses	1,35	4
Bilates (taurocholates et glycocholates)	2,75	
Bilirubine	61,36	89
Acides gras	2,00	
Cendres (composées de NaCl = 7,13 ; $(PO^4)^2Ca^3$ = 3,35 ; CO^3Ca = 1,55 ; Na^2O = 1,11)	13,14	3

Dans les calculs biliaires bruns du bœuf, Maly a trouvé de 25 à 45 pour 100 de bilirubine, souvent avec des traces de zinc et de cuivre.

Chauffés, ces calculs brûlent sans fondre ni s'enflammer. Ils se dissolvent partiellement dans les liqueurs alcalines.

Les *calculs biliaires riches en sels calcaires* se produisent quelquefois dans la vésicule. On peut en trouver contenant jusqu'aux trois quarts de leur poids de carbonate mêlé de phosphate de chaux ; le reste est formé de cholestérine, de mucus, de pigments, et d'un peu de sels ferreux [1]. Ce sont là plutôt des calculs muqueux de la vésicule du fiel que des concrétions d'origine hépatique. Ritter a trouvé dans l'un de ces calculs humains : *carbonate de chaux*, 64,6 ; *phosphate de chaux*, 12,3 ; *phosphate ammoniaco-magnésien*, 3,4 ; *matière colorante mêlée de mucus*, 14,2 pour 100.

QUARANTE-SEPTIÈME LEÇON

DIGESTION INTESTINALE. — SUC INTESTINAL. — EXCRÉMENTS. — CHYLE.

SUC INTESTINAL

Se procurer le suc des glandes propres de l'intestin est un problème difficile et non encore bien résolu. Colin prend un cheval en pleine digestion, lui fait au flanc une incision à travers laquelle il attire deux mètres d'intestin grêle, lie cette anse par le haut, en chasse le contenu

(1) Observation intéressante qui est un indice de l'origine de ces pigments qui se forment aux dépens de l'hémoglobine, ou plus directement, de l'hématine ferrugineuse.

en lissant l'anse entre les doigts de haut en bas, fait une seconde ligature à la partie inférieure de l'anse, reporte le tout dans le ventre et ferme avec quelques points de suture. Une heure après, il sacrifie l'animal. Il obtient ainsi dans la partie de l'intestin vidée et mise à part de 80 à 120 grammes d'un liquide certainement encore mélangé de quelques produits étrangers, mais dont les réactions principales sont bien celles du suc intestinal sécrété dans des conditions presque normales.

Thiry sectionne l'intestin grêle d'un chien en deux points éloignés de 30 à 50 centimètres, et sans intéresser le mésentère, rétablit la continuité du tube intestinal par suture, et après avoir fermé l'une des extrémités du tronçon sectionné, fixe au catgut le pourtour de l'autre extrémité à la plaie cutanée [1]. Le liquide qui s'écoule de cette anse intestinale isolée est bien le vrai suc intestinal, et non une simple transsudation séreuse, car l'anse d'intestin isolée conserve sa vascularisation et son innervation normales, et le liquide sécrété jouit de toutes ses propriétés physiologiques caractéristiques [2].

Demant a eu l'occasion d'observer un homme porteur d'un anus contre nature, dans lequel l'intestin, à la suite d'une herniotomie, avait été complètement sectionné au voisinage et un peu en avant de la valvule iléo-cæcale. On pouvait recueillir par le bout inférieur de l'intestin un liquide qui n'était mélangé d'aucune impureté : il s'écoulait en assez grande abondance [3]. Un cas analogue a été publié par Busch chez une femme porteuse d'une fistule permettant au chyme de s'écouler sans se mélanger aux produits de la sécrétion de l'intestin.

Analyse chimique. — Le suc intestinal du chien obtenu par Thiry, grâce à sa méthode, était fortement alcalin, opalescent, jaunâtre. L'analyse quantitative donna les résultats suivants :

Eau	97,59
Résidu fixe	2,41
Matières protéiques	0,80
Matières organiques autres	0,73
Sels	0,88

Le suc intestinal impur, mais très actif, retiré par Colin de l'intestin du cheval était alcalin, fluide, jaunâtre, salé, il avait la composition que nous donnons ici :

(1) La fistule de Thiry a été exécutée le plus souvent chez le chien, mais aussi chez la chèvre par Lehmann, et chez le mouton par Fr. Pregl.

(2) Arthus a observé au laboratoire de physiologie de la Sorbonne, pendant 8 ans, une chienne ayant subi l'opération de Thiry. L'anse séquestrée semblait avoir conservé toutes ses propriétés : la muqueuse était rosée et humide; un liquide peu abondant recouvrait sa surface. Sous l'influence des excitants mécaniques, le segment intestinal isolé se contractait et pâlissait. Il avait donc conservé ses propriétés physiologiques.

(3) *Demant. Virchow's Archiv.*, LXXV, 419.

Eau	98,10
Résidu fixe	1,90
Matières organiques	0,45
Cendres	1,45

Celui que Lehmann recueillit sur la chèvre ([1]) était très alcalin : il contenait des substances protéiques. Son résidu fixe était de 4,3 pour 100 (moyenne de trois déterminations) dont 0,79 pour 100 de matières minérales. Au lieu des carbonates abondants signalés par Thiry dans le suc intestinal du chien, Lehmann trouva, chez la chèvre, surtout des chlorures et des phosphates.

Le suc intestinal du mouton répond, d'après Pregl ([2]), à la composition :

Eau	97,02
Résidu fixe	2,98
Substances protéiques	1,94
Autres substances organiques	0,55
Carbonate de soude	0,37
Autres sels	0,12

Le suc intestinal humain observé par Demant, était fortement alcalin, riche en carbonates et en mucine.

Analyse physiologique. — Cl. Bernard a le premier nettement établi la propriété inversive du suc intestinal, du contenu intestinal et des macérations de muqueuse intestinale. Il démontra que le sucre de canne est transformé par eux en un mélange de glucose et de lévulose, soit *in vitro*, soit dans la cavité de l'intestin.

Paschutin, Brown et Héron, Grünert, Vella, Bastianelli, Demant, Pregl vérifièrent la propriété inversive du suc intestinal pur du chien, du porc, de l'homme, du mouton. Seul, Lehmann trouva le suc intestinal inactif en le recueillant chez la chèvre.

Landois, Hoppe-Seyler et Theirfelder ont admis que le ferment inversif qu'on trouve dans l'intestin serait sécrété par des microbes ou introduit avec les aliments, mais Miura ([3]) a démontré que cette opinion ne doit pas être acceptée, car l'invertine se trouve dans l'intestin grêle d'enfants mort-nés. Elle ne pouvait avoir été sécrétée par des microbes qui étaient absents, ni introduite avec les aliments.

Le suc intestinal renferme-t-il des ferments autres que le ferment inversif? un ferment amylolytique? un ferment peptonisant?

Des nombreuses recherches publiées sur ce point ([4]) on peut tirer les conclusions suivantes :

([1]) *Pflüger's Arch.*, t. XXXIII, p. 180.
([2]) *Pflüger's Archiv.*, t. LXI, p. 359.
([3]) *Zeitsch. f. Biolog.*, t. XXXII, p. 266.
([4]) Paschutin, *Arch. de Reichert*, 1871, p. 305. — Eichhorst, *Pflüger's Archiv.*, IV,

Le suc intestinal et les extraits de muqueuse intestinale possèdent un faible pouvoir amylolytique. Il est du même ordre que celui de tous les liquides et tissus de l'organisme (foie, reins, cerveau, sang, etc.). Son action n'est nullement caractéristique.

Le suc intestinal contient-il un ferment peptique? Les premiers travaux, ceux de Thiry, de Leube, de Quinke, de Paschutin, de Dobroslawin, d'Eichhorst, de Grützner, etc., etc., ont donné des résultats discordants : les uns considèrent le suc intestinal comme inactif sur la fibrine et les substances albuminoïdes en général ; les autres affirment qu'il en provoque la dissolution, mais seulement avec lenteur. On peut admettre que cette digestion de substances albuminoïdes est due à des phénomènes de putréfaction, car les recherches plus précises, faites en présence de substances antiseptiques par Masloff (1) et par Wenz (2) démontrent que les macérations de muqueuse intestinale sont absolument dépourvues de tout pouvoir protéolytique sur les substances albuminoïdes naturelles ou sur les protéoses gastrique et pancréatique.

Le suc intestinal est aussi sans action sur les matières grasses.

Vella (3) admet que le suc intestinal peut coaguler le lait : injectant lentement ce liquide par une extrémité de l'anse intestinale sectionnée et fixée à la peau, il vit ce liquide ressortir coagulé à l'autre orifice. Remarquons en passant que la coagulation ou la précipitation du lait ne correspond pas toujours et nécessairement à une caséification.

En résumé, le suc intestinal contient un ferment inversif qui transforme le sucre de canne en sucre interverti. Il contient comme les autres humeurs de l'économie un ferment amylolytique peu actif. Il n'y existe aucun ferment capable d'agir sur les substances albuminoïdes et grasses.

LE CONTENU DE L'INTESTIN

Le contenu intestinal est formé des produits de transformation des aliments par les sucs digestifs, produits qui s'absorbent peu à peu dans l'intestin grêle ; des résidus alimentaires non transformables ou non transformés ; des sécrétions des glandes digestives ; enfin des produits résultant des fermentations microbiennes de l'intestin.

Ce résidu est variable suivant la nature des aliments introduits et

p. 570. — Demant, *Virchow's Archiv.*, LXXV, p. 419. — Brown et Héron, *Liebig's Annalen*, CCIV, p. 228. — Vella, *Moleschott's Untersuchungen*, XIII, p. 40. — Lehmann, *Pflüger's Archiv.*, XXXIII, p. 180. — Ellenberger et Hofmeister, *Jahresb. f. Th. Ch.*, 1884, p. 308 — Grünert, *Centrbl. f. Physiol.*, V, p. 285. — Pregl, *Pflüger's Arch.*, LXI, p. 359.

(1) *Jahresb. f. Th. Ch.*, 1878.

(2) *Zeitsch. f. Biolog.*, XXII, p. 1.

(3) *Moleschott's Unters. zur Naturlehre*, 13, p. 40.

suivant la région de l'intestin considérée. On peut donc l'étudier qualitativement, mais non quantitativement.

Les aliments sont essentiellement formés d'hydrates de carbone, de matières grasses et de substances protéiques. Parmi les hydrates de carbone, la saccharose est transformée par le suc intestinal en glucose et lévulose ; les glucoses ne sont pas modifiés par les sucs digestifs ; les hydrates de carbone de la famille de l'amidon sont transformés par la salive ou le suc pancréatique en dextrines, maltose et glycose. Dans les premières parties de l'intestin grêle on peut trouver, par conséquent, de la glycose, de la lévulose, du maltose, des dextrines (ces dernières peu abondantes). Toutes ces substances sont facilement absorbées et ne se retrouvent ni dans le gros intestin, ni même dans les dernières portions de l'intestin grêle.

Les matières grasses sont partiellement dédoublées par le suc pancréatique : les acides gras mis en liberté se combinent avec les alcalis des sels biliaires et avec ceux du suc pancréatique et du suc intestinal donnant ainsi des savons alcalins. Une partie de ces savons facilite l'émulsionnement des graisses ; une autre fait double décomposition avec les sels calciques solubles contenus dans les substances alimentaires et les produits intestinaux et fournit des sels d'alcalis ou des savons calciques insolubles. On doit trouver, par conséquent, dans l'intestin des matières grasses neutres émulsionnées, des savons alcalins, des savons calciques, de la glycérine et des acides gras libres.

Parmi les matières protéiques, les unes, telles que la kératine, ne sont pas attaquées; les autres sont transformées par les sucs digestifs : ce sont les substances albuminoïdes, les matières gélatineuses ou élastiques. Les sucs gastrique et pancréatique les changent en protéoses, gélatoses, élastoses, et acides amidés. On retrouve dans l'intestin tous ces composés. Ils disparaissent complètement dans le tube intestinal ainsi que les autres albuminoïdes digestibles, pourvu qu'ils ne soient pas ingérés en quantité trop considérable. Quant aux acides amidés, leucine et tyrosine, Kühne a reconnu leur présence dans le contenu intestinal du chien ; mais Schmidt-Mülheim a montré que ces substances, lorsqu'elles se trouvent dans l'intestin, n'y sont jamais qu'en très petite quantité.

Parmi les résidus alimentaires non transformables ou non transformés qu'on rencontre dans cette partie des voies digestives, citons les grains d'amidon, surtout si celui-ci a été ingéré cru, les granulations de chlorophylle, la cellulose, les gommes et les résines, les fragments de tissus cartilagineux, cornés, tendineux, des nucléines ; encore ces dernières se dissolvent-elles dans les humeurs alcalines de l'intestin grêle.

Chautard [1] a reconnu par l'examen spectroscopique, même plusieurs jours après l'absorption d'épinards, d'oseille, etc., la présence de la chlorophylle dans les excréments de l'homme et des animaux. L'extrait alcoolique d'excréments présente, chez les herbivores, deux bandes d'absorption situées dans le rouge et l'orangé, caractéristiques de ce pigment végétal.

Le contenu intestinal est aussi formé en partie des résidus des sucs digestifs ou de leurs produits de transformation : mucus, sels minéraux, matières colorantes dérivées de celles de la bile, sels dérivés des acides biliaires, cholestérine, dyslysine, stercorine, etc.

Les matières colorantes biliaires ne se retrouvent pas dans les excréments : ceux-ci ne présentent pas la réaction de Gmelin. Vanlair et Masius ont observé que l'extrait alcoolique des excréments donne une bande d'absorption entre b et F. La substance qui présente ce caractère fut désignée par ces auteurs sous le nom de *stercobiline*. Jaffé démontra qu'elle n'est autre que l'*urobiline*, l'une des matières colorantes qu'on peut trouver dans l'urine, et que Maly identifie avec hydrobilirubine (p. 561).

Les acides biliaires, glycocholique et taurocholique, ne se retrouvent pas dans les excréments de l'homme. Dans ceux de chien, Hoppe-Seyler reconnut l'existence non de ces acides, mais de l'un de leurs produits de décomposition, l'acide *cholalique*. Dans les excréments de vache, on trouve ce même acide et l'acide glycocholique, ce dernier en très petite quantité. On y a signalé également la présence d'une très petite quantité de taurine. La cholestérine est toujours présente dans les matières intestinales et dans les excréments.

Que deviennent dans l'intestin les ferments digestifs? Se retrouvent-ils dans les fèces? Le seul travail, à notre connaissance, fait sur ce sujet est celui de von Jaksch [2]. Il constata dans les excréments humains la présence d'un ferment saccharifiant et du ferment inversif.

La muqueuse de la cavité intestinale produit une sécrétion assez abondante. Hermann [3] résèque une anse d'intestin en respectant le mésentère, rétablit la continuité générale de l'intestin par une suture des bouts supérieur et inférieur, et forme avec l'anse réséquée un anneau intestinal en abouchant les deux orifices. Au bout de quelques semaines, il constate que cet anneau intestinal est rempli d'une masse solide, verdâtre ou grisâtre, à réaction légèrement alcaline. Elle renferme d'innombrables bactéries et microcoques, quelques éléments cellulaires et une matière non organisée contenant de la mucine, des substances donnant la réaction de Millon, des globules de graisse, des ai-

[1] *Compt. rend., Acad. des Sc.*, LXXVI, p. 103
[2] *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, XII, p. 116.
[3] *Pflüger's Arch.*, XLVI, p. 93.

guilles cristallines d'acides gras, etc. Ces faits ont été vérifiés par Ehrenthal ([1]), qui y a signalé des graisses, des savons, de la cholestérine, de l'indol et une substance albuminoïde non coagulable par la chaleur.

Dans la cavité intestinale se produisent, sous l'influence des innombrables micro-organismes qui s'y développent, des phénomènes de fermentation très actifs. Les matières grasses sont dédoublées par les microorganismes, comme elles le sont par le ferment saponifiant du pancréas, en glycérine et acides gras; il se produit en outre, par putréfaction, des acides gras tels que l'acide valérianique, l'acide butyrique, etc. La lécithine est dédoublée en acide phosphoglycérique et choline, et cette dernière substance est elle-même décomposée en gaz carbonique, ammoniaque et hydrocarbures.

Les hydrates de carbone subissent les fermentations lactique et butyrique. La cellulose qui n'est modifiée par aucun suc digestif donne du gaz carbonique et du méthane CH^4.

Les microbes forment, aux dépens des substances albuminoïdes, des albumoses, des acides amidés (leucine, acide amidostéarique, tyrosine, etc.), de l'ammoniaque et différents produits parmi lesquels les plus abondants et les mieux connus sont : l'indol, les catol, le paracrésol, le phénol, l'acide phénylpropionique, l'acide phénylacétique, l'acide paraoxyphénylacétique, l'acide hydroparacoumarique : des ptomaïnes parmi lesquelles celles de la putréfaction (p. 230), accompagnés d'acides gras volatils, surtout du butyrique et de gaz divers.

Parmi ces derniers, ceux qui se trouvent dans l'intestin sont l'azote, l'hydrogène, le gaz des marais, le gaz carbonique. Voici des tableaux donnant leur composition pour 100 volumes chez le chien, d'après Planer :

	INTESTIN GRÊLE			GROS INTESTIN	
	nourri de viande	nourri de pain	nourri de végétaux	nourri de viande	nourri de végétaux
CO^2	40,1	38,8	47,2	74,2	65,1
H^2	13,9	6,3	48,7	1,4	2,9
H^2S	»	»	»	0,8	»
O^2	0,5	0,7	»	»	»
Az^2	45,5	54,2	4,0	23,6	5,9

D'après Tappeiner, 100 parties de gaz intestinaux contiennent :

	Chez le chien	
	Intestin grêle.	Gros intestin.
CO^2	15,95	53,69
O.	0,29	0,84
H.	26,48	26,01
Az.	57,28	19,46

([1]) *Pflüger's Arch.*, XLVIII, p. 74.

D'après le même, on trouve dans l'intestin :

	Chez le porc		*Chez l'oie*	
	nourri de viande	nourri de choux	nourrie de choux	nourrie de lentilles
CO^2	2,60	14,40	10,83	2,04
H	47,77	9,64	2,76	8,32
Az.	49,62	75,82	70,78	78,99
CH^4	»	0,28	13,51	10,64
O.	»	»	2,09	0,37

Chez l'homme, les gaz de l'intestin grêle contiennent :

	Homme de 25 ans — (*Planer*)		Homme de 30 ans — (*Tappeiner*)	Homme de 34 ans (*Magendie* et *Chevreul*)
CO^2	16,23	32,27	28,40	24,39
H	4,04	35,55	3,89	55,53
Az.	79,73	31,68	67,71	20,08

Les gaz du gros intestin de l'homme contenaient (*Ruge*) :

	Nourri de lait		Nourri de viande			Nourri de légumes		
CO^2	16,8	9,1	13,6	12,4	8,4	34,0	38,4	21,0
H	43,3	54,2	3,0	2,1	0,7	2,5	1,5	4,0
CH^4	0,9	»	37,1	27,5	26,4	44,5	49,3	55,9
Az.	38,3	36,7	45,9	57,8	64,4	19,1	10,6	18,9

EXCRÉMENTS ET CALCULS

Excréments. — Un adulte rend en moyenne, et pour une alimentation mixte, de 130 à 150 grammes d'excréments humides en 24 heures. Les aliments herbacés et féculents augmentent ce poids.

Les fèces ont une réaction neutre, quelquefois alcaline, rarement acide. L'alcalinité dérive des fermentations ammoniacales ; l'acidité, des fermentations lactiques et butyriques. Mais on a signalé aussi dans les excréments les acides acétique et propionique.

L'odeur repoussante des fèces est en grande partie due à l'indol C^8H^7Az et au scatol C^9H^9Az. Ce sont des produits sécrétés par les bactéries putrides. L'hydrogène sulfuré, une trace quelquefois d'hydrogènes phosphorés, contribuent à l'odeur si désagréable des matières fécales. Leur couleur dépend surtout des pigments biliaires en partie réduits et transformés en urobiline jaune ; elle provient aussi des pigments contenus dans les matières alimentaires (viande, aliments herbacés, etc.). La chlorophylle tend à verdir les excréments, les féculents à leur donner un ton jaunâtre, le sucre à les liquéfier.

On trouve dans les excréments (voir fig. 75) : 1° les substances alimentaires qui étaient en excès dans l'alimentation : fécules, corps gras en notable quantité, petite proportion d'albuminoïdes non assimilés ;

2° Des substances réfractaires à la digestion : fibres végétales, celluloses, chlorophylles, gommes, produits pectiques, résines, tissus élastiques, tissus épidermiques, tendons, matières colorantes diverses, chitine, sels insolubles (silicates, sulfates insolubles, phosphates ammoniaco-magnésiens et terreux, etc.) ;

3° Des produits provenant du tube digestif : mucus et sécrétions de l'intestin, épithéliums, acides biliaires en partie transformés, dyslysine, cholestérine, traces seulement de lécithine, bactéries développées dans les parties les plus inférieures du gros intestin ou d'origine alimentaire, etc. ;

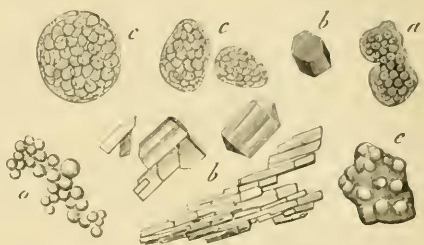


Fig. 75. — Matières diverses pouvant être observées dans les excréments normaux ou pathologiques.
a, collection d'œufs d'entozoaires ; *b b*, cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien ; *c c*, graisses ; *o*, cellules adipeuses ; *e*, masses amorphes foncées de résidus alimentaires.

4° Des substances en train de se résorber : matières grasses émulsionnées, acides gras, leucine, etc. ;

5° Des produits de décomposition dus surtout à la vie des microbes : acides gras, depuis l'acide acétique jusqu'au palmitique, celui-ci abondant ; acides butyrique et isobutyrique ; acide lactique ; on y trouve du phénol, du crésol, de l'indol, du scatol ; de l'excrétine ; de l'ammoniaque à l'état de carbonate et de sulfure ; des amines, des ptomaïnes ; des acides amidés, de la leucine, un peu de tyrosine ; les acides phénylpropionique, phénylacétique, hydroparacoumarique et parahydroxyphénylacétique en partie dérivés des corps protéiques alimentaires. Une certaine fraction de ces corps (ptomaïnes, acides, phénols, matières colorantes, etc.) est peu à peu résorbée ; les phénols passent dans les urines à l'état d'acides phénol-, scatoxyl- et indoxyl-sulfuriques ;

6° Des pigments : stercobiline, hématine, pigments biliaires, hydrobilirubine, matières colorantes des aliments ;

7° De l'eau, environ 75 pour 100 du poids des excréments chez l'homme ;

8° Des gaz divers : leur composition variable avec l'alimentation a été déjà indiquée (p. 579). L'acide carbonique provient surtout des fermentations intestinales (butyriques, putréfactives, alcooliques, etc.). Les décharges de ce gaz, souvent énormes, qui se produisent chez les hystériques peuvent provenir d'une transpiration des gaz du sang vers

l'intestin et l'estomac. Le gaz des marais dérive de la fermentation de la cellulose et d'autres fermentations semblables ; l'azote en partie de la déglutition de l'air, en partie du sang et des fermentations putréfactives.

Le tableau suivant donne la composition des excréments frais, pour 1000 parties, dans diverses conditions et chez plusieurs espèces animales:

	Homme adulte — *Wehsarg*	Enfant à la mamelle — *Wegscheider*	Porc — *Rogers*	Mouton — *Rogers*	Chèvre — *Rogers*
Eau	733,00	851,3	771,3	564,7	772,5
Matériaux fixes	267,00	148,7	228,7	435,3	227,5
Comprenant :					
Matières organ. totales. .	208,75	137,1 [2]	143,7	376,6	197,1
— minérales . . .	10,95 [1]	13,6	85,0	58,7	30,4
Résidus alimentaires . .	83,00	»	»	»	»
Les mat. organ. donnaient :					
Extrait aqueux	53,40	53,5	»	»	»
— alcoolique	41,65	8,20	»	»	»
— éthéré	30,70	17,6 [3]	»	»	»

(1) Dans ce nombre ne sont compris que les phosphates terreux. — (2) Elles contenaient 54 de mucine, épithéliums, savons calcaires. — (3) Dont 5,2 de cholestérine.

Bischoff et Voit ont publié des analyses d'excréments de chien. Pour une alimentation exclusivement azotée le poids de ces fèces, à l'état sec, variait du 10e au 40e de celui des aliments calculés sans eau. Quand l'animal était nourri seulement de pain, ce poids oscillait entre le 6e et le 8e de celui de l'aliment desséché. Ces excréments avaient la composition centésimale suivante : *Fèces de viande* : C = 43,5; H = 6,47; Az = 6,50 ; O = 13,18 ; Sels = 30,01. — *Fèces de pain* : C = 47,4 ; H = 6,59 ; Az = 2,92 ; O = 36,08 ; Sels = 7,02.

Les cendres de ces excréments contenaient : ClNa, de 0,5 à 1,35 ; ClK, faible proportion ; K^2O = 18 à 6 ; Na^2O = 5 à 7 ; CaO = 26 à 21 ; Fe^2O^5 = 10,6 à 10,5 ; P^2O^5 = 31 à 36 ; SO^5 = 1,2 à 3,2 ; CO^2 = 1,05 à 5,1 ; SiO^2 = 1,44 ; sable, impuretés = 3,5 à 7,5.

Ces analyses ont leur importance au point de vue de la désassimilation et de la nutrition générale, aussi bien qu'à celui de l'emploi des excréments comme engrais.

Le *méconium*, ou résidu qui s'accumule durant la vie intra-utérine dans l'intestin du fœtus et qui généralement est rejeté à la naissance, contient des pigments biliaires en abondance (bilirubine cristallisée et biliverdine) ; des acides biliaires, entre autres de l'acide taurocholique ; quelques acides gras ; des chlorures et sulfates alcalins, des phosphates de chaux et de magnésie. Il ne renferme ni urobiline, ni glycogène, ni

peptones, ni acide lactique, ni leucine, ni tyrosine. Zweifel y a trouvé pour 100 parties : *eau* 79,8 à 80,5 ; *matériaux solides* 20,2 à 19,5. Ceux-ci contenaient : cendres 0,978, cholestérine 0,797 ; matières grasses 0,772.

Excrétine. — W. Marcet a retiré cette substance des excréments, en particulier de ceux des herbivores. On fait un extrait alcoolique des matières fécales et on les maintient longtemps au-dessous de 0°. Il se dépose une substance couleur olive, granuleuse, à odeur de fécule fusible à 25°, sorte d'acide gras soluble dans l'alcool et l'éther, que W. Marcet a nommé *acide excrétoléique*. Le filtratum, traité par un lait de chaux, donne un précipité brun qui, séché et repris par l'éther, fournit l'*excrétine*. Marcet lui attribue la formule $C^{78}H^{156}SO^{2}$.

Hinterberger a préparé cette même substance en faisant un extrait des excréments frais dans l'alcool bouillant, laissant déposer plusieurs jours, filtrant et traitant par un lait de chaux ; le précipité desséché est repris par l'alcool éthéré. Cette solution, refroidie plusieurs jours à 0°, laisse déposer l'*excrétine* en aiguilles jaunes que l'on purifie par cristallisations dans l'alcool froid. Elle est en aiguilles soyeuses blanches. Elle fond à 92°-96°, en dégageant une odeur aromatique. Elle n'est ni hygroscopique, ni altérable ; elle se dissout dans l'acide acétique, mais elle ne s'unit ni aux bases, ni aux acides. Elle s'oxyde par l'acide nitrique bouillant. Hinterberger attribue la formule $C^{20}H^{36}O$ qui la rapproche de la cholestérine $C^{26}H^{44}O$. Cet auteur regarde le soufre comme une impureté de l'excrétine de Marcet.

Par ses propriétés, l'excrétine se rapproche beaucoup de la cholestérine. Les excréments des carnivores paraissent même contenir presque uniquement cette dernière substance à la place de l'excrétine.

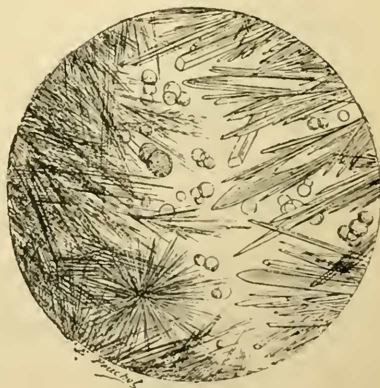


Fig. 76.
Stercorine avec quelques globules gras.

Stercorine ou séroline. — La stercorine doit à son tour se confondre avec l'une des cholestérines déjà connues (Voir p. 260). Elle a toutes les propriétés générales de la cholestérine et s'extrait comme elle. Elle a été signalée dans les excréments par Flint. Pour l'obtenir, les fèces humains desséchés sont épuisés à l'éther ; la liqueur filtrée sur du noir animal est évaporée, et le résidu est mis en digestion avec une lessive de potasse qui dissout les graisses. On étend alors avec de l'eau, on filtre, lave, dessèche de

nouveau et reprend par l'éther, qui enlève la *stercorine* et la laisse cristalliser.

C'est un corps neutre, incolore, non saponifiable, cristallisant en aiguilles déliées (fig. 76), solubles dans l'éther et dans l'alcool chaud. Comme la cholestérine, elle se colore en rouge par l'acide sulfurique concentré. D'après Flint, la stercorine serait un produit de décomposition de cette dernière substance.

Calculs intestinaux. — On rencontre quelquefois dans l'intestin de l'homme des calculs constitués surtout par du phosphate ammoniaco-magnésien, des matières grasses, et du phosphate de chaux. Ces calculs sont fréquents chez le cheval : ils peuvent acquérir chez lui un volume énorme et peser un kilogramme et plus. Voici quelques analyses de ces calculs chez cet animal :

1° *D'après König*, 100 parties de ces calculs secs contiennent :

Phosphate ammoniaco-magnésien	50,14	63,25
— tricalcique	8,75	4,26
Carbonate de chaux	1,25	1,29
Silicate d'alumine	23,83	14,30
Substances organiques	14,63	14,52
— diverses	1,40	2,38

2° *D'après Starke*, on a pour 100 parties de calculs desséchés :

Phosphate ammoniaco-magnésien	83,19	98,23
Oxyde de fer	1,03	»
Alumine	4,17	»
Chaux	0,24	»
Bases alcalines	0,61	»
Acide phosphorique	0,19	»
— chlorhydrique	0,24	»
— carbonique	0,01	»
— sulfurique	0,46	»
Silice	5,20	0,04
Substances organiques	4,68	1,71

Kreusler a trouvé de son côté pour 100 parties de calculs frais: *eau* = 44,13; P^2O^5 = 28,46; AzH^3 = 8,47; MgO = 16,07; *Alcalis* = 2,36; *Silice* = 0,37; *Substances organiques* = 0,18.

LE CHYLE

Au moment de la digestion intestinale, les lymphatiques de la muqueuse de l'intestion se remplissent d'un liquide rendu laiteux par de nombreux globules gras émulsionnés. C'est à ce liquide, qui résulte de l'absorption des produits de la digestion par les villosités intestinales, qu'il convient de donner le nom de *chyle* (1).

Il ne faudrait pas croire que la liqueur qui provient des chylifères intestinaux et qui va remplir les gros vaisseaux lymphatiques accompagnant l'artère mésentérique soit la matière même élaborée dans l'intestin. Dès que le chyle a traversé les ganglions lymphatiques du mésentère, la substance nutritive s'est profondément modifiée. Elle a reçu un grand nombre de globules blancs et les produits de leur surprenante activité; elle s'est mélangée à la lymphe proprement dite qui remplit les chylifères dans l'intervalle des digestions et qui vient des interstices extracellulaires. Des transformations profondes sont désormais intervenues dans la composition du liquide nutritif intestinal.

Si l'on nourrit un herbivore avec des tourteaux de ricin, contenant surtout de l'*acide ricinoléique*, celui-ci disparaît du chyme où l'on ne retrouve guère que les graisses spéciales à l'animal (2). Les acides gras eux-mêmes, lorsqu'on les donne en aliments, sont déjà transformés en graisses neutres dans le chyle.

Recueilli en pleine digestion par une canule posée sur les gros chylifères, le chyle est un liquide de couleur jaunâtre, verdâtre ou légèrement rosée dès qu'on l'expose à l'air. Son odeur et son goût sont fades, sa consistance laiteuse. Sa densité varie de 1,015 à 1,022. Il est toujours alcalin quelle que soit la réaction du liquide intestinal dont il procède; il doit cette alcalinité aux bicarbonate et phosphate de soude. Il se coagule hors des vaisseaux peu de minutes après son extravasation. Il contient, en effet, environ 1 à 2,5 pour 1000 de *fibrinogène*. Le caillot du chyle est mou, gélatineux, incolore; il se dissout facilement dans les solutions diluées de sel marin. Le sérum qui reste après cette coagulation est trouble. L'agitation avec l'éther l'éclaircit en dissolvant ses granulations graisseuses.

On trouve aussi dans le chyle une albumine analogue à celle du sérum sanguin, des substances protéiques précipitables les unes par l'acide acétique très étendu, les autres par l'alcool. Le poids de celles-ci peut s'élever durant la digestion de 30 à 70 pour 1000.

(1) D'après des calculs, d'ailleurs un peu incertains, un homme adulte produirait par jour de 1,7 à 2 kilogrammes de chyle.

(2) *Colin* et *Wurtz-Lebedeff*, *Compt. rend.*, XCVI, 462.

Le chyle contient encore des graisses, de la cholestérine, de la lécithine, des savons à acide gras, des lactates, etc. Le poids de la totalité de ces substances monte, de 0,5 environ (dans l'intervalle des repas), à 65 pour 1000. Le mode d'alimentation les fait beaucoup varier. On trouve enfin dans le chyle de l'urée en faible proportion, et du glucose ou du moins une substance réduisant le réactif cupropotassique, environ la proportion qu'on en constate dans le sang et dans la lymphe.

Les matières minérales du chyle s'élèvent de 5 à 11 pour 1000. Elles se composent de sel marin (4 à 7 pour 1000), de carbonates et phosphates alcalins, de sulfates calcaire et magnésien et d'un peu de fer.

Voici quelques analyses de chyle rapportées à 1000 parties :

	Homme (supplicié) — (*O. Rees*)	Homme (Rupture du canal thoracique) — (*H.-Seyler*)	Chien — (*H.-Seyler*)	Vache — (*Lassaigne*)	Poulain — (*C. Schmidt*)
Eau	904,8	940,7	906,8	964,4	956,19
Albumine et fibrine	70,1	36,7	22,25 [1]	28,9 [2]	31,1 [4]
Cholestérine		1,32			
Lécithine	9,2	0,83	64,8	0,4	0,81 [5]
Graisses		7,23			
Savons; extractifs	»	2,35	2,34	0,55	2,24
Extrait alcoolique	5,2	3,63	»	»	»
— aqueux après coagulation	5,6	0,58	»	»	»
Sels minéraux [6]	4,4	6,80	7,9	5,7 [3]	7,49
— insolubles	»	0,35	»	»	»

(1) Dont 1,1 de fibrine. — (2) Dont 0,95 de fibrine. — (3) Dont 5 de sel marin, 0,20 d'autres sels alcalins et 0,50 de sels terreux. — (4) Dont 1,27 de fibrine. — (5) Dont 0,28 d'acides gras. — (6) Leur poids s'élève à 10 pour 100 environ du résidu sec du chyle.

On voit que la proportion des corps gras est très variable et qu'elle s'abaisse beaucoup dans le chyle des herbivores : c'est 5 heures après le repas qu'il est le plus riche en graisses. Chez le chien nourri de matières grasses, celles-ci varient de 2,5 à 146 parties pour 1000 de chyle.

L'extrait éthéré des corps gras séparés du chyle contenait, d'après Hoppe-Seyler, pour 100 parties d'extrait : *oléine* 38,1; *margarine* et *stéarine* 43,0; *lécithine* 0,75; *cholestérine* 11,3.

Dobroslawine a retiré du chyle du taureau une substance grasse azotée, fusible à 40°, incristallisable dans l'éther et l'alcool, répondant à la formule d'une amidodistéarine $C^3H^5(AzH^2)(C^{18}H^{36}O^2)^2$ [1]. Elle donnait de l'acide stéarique par saponification.

(1) *Bull. Soc chim.*, XIV, 180

Les graisses, les viandes, et même les hydrates de carbone, mais à un moindre degré, augmentent la quantité des corps gras du chyle.

A. Wurtz a trouvé en moyenne dans le chyle 0gr,185 d'urée par litre, chez le taureau, contre 0gr,192 dans le sang et 0gr,195 dans la lymphe du même animal; il a extrait 0gr,28 d'urée par litre, du chyle d'un bélier, et 0gr,07 de celui d'un mouton.

Le tableau suivant donne, d'après cet auteur, la composition comparative du chyle et de la lymphe d'un même taureau en pleine digestion, ainsi que celle d'un lait de vache moyen :

	Chyle.	Lymphe.	Lait de vache.
Eau	929,7	939,0	864,0
Fibrine	1,96	2,05	33,33
Albumine	59,64	50,90	
Graisse	2,55	0,42	42,10
Sels	6,12	7,63	7,6
Sucre	peu	peu	52,8

Les matières minérales du chyle contenaient, d'après C. Schmidt, pour 1000 de chyle : *chlorure de sodium* = 5,76 à 5,84; *oxyde de sodium* 1,17; *oxyde de potassium* 0,13; SO^3 = 0,07 à 0,05; P^2O^5 = 0,01 à 0,05; *phosphates terreux* 0,44 à 0,25; *acide carbonique* 1,2 à 0,8.

QUARANTE-HUITIÈME LEÇON

DÉSASSIMILATION. — GÉNÉRALITÉS SUR LE REIN ET LES URINES NORMALES

DÉSASSIMILATION. — URINATION

Dans les leçons qui précèdent, nous avons étudié la préparation de la matière alimentaire dans le tube digestif et sa transformation en chyle et en sang. Nous avions déjà vu comment s'emmagasine par la respiration l'oxygène destiné à détruire la substance assimilée et à en dégager l'énergie latente. Nous examinerons plus particulièrement, dans notre Ve *Partie*, les conséquences physiques et mécaniques qui en découlent et dont bénéficie l'être tout entier. Mais il convient, auparavant d'étudier au point de vue chimique les produits qui résultent de ce conflit, dont la conséquence est la désassimilation des matériaux des tissus et du sang. Les matières qui en résultent sont rejetées comme inutiles

et désormais inaptes à fournir à l'animal l'énergie dont il a besoin.

Nous étudierons ici la *sécrétion urinaire*, qui à l'exception des excrétions gazeuses du poumon et de la peau, recueille tous les produits de la désassimilation

LE REIN

L'appareil sécréteur de l'urine est formé, chez les mammifères, de deux glandes (fig. 77) situées dans la cavité abdominale des deux côtés de la colonne vertébrale, à la hauteur de la première et de la deuxième vertèbre lombaire. De chacune de ces glandes part un canal excréteur, l'*uretère*, qui conduit le liquide urinaire dans la vessie.

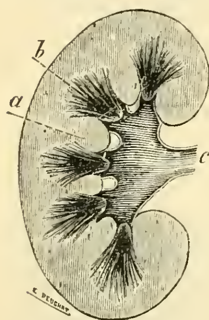


Fig. 77. — Coupe du rein humain.

Le poids de chaque rein est chez l'homme de 90 grammes en moyenne. Il est recouvert d'une enveloppe ou coque résistante, formée d'un tissu conjonctif qui se continue jusqu'au hile, c'est-à-dire jusqu'au point par où les vaisseaux pénètrent et où vient s'implanter l'uretère évasé *c*.

Le parenchyme rénal apparaît comme constitué par deux substances : l'une excentrique, épaisse, *corticale a*, d'un ton brun rougeâtre, l'autre *médullaire* concentrique à la précédente, pâle, d'aspect grossièrement fibreux *b*. Chez l'homme, cette dernière se termine du côté du hile du rein par 10 à 15 cônes *b*, dits *pyramides de Malpighi*, dont les pointes dirigées vers la partie centrale et vide de la glande, appelée le *bassinet*, portent chacune 15 à 20 orifices, extrémités des canaux urinifères par où l'urine s'écoule dans le bassinet pour s'engager dans l'uretère et couler vers la vessie.

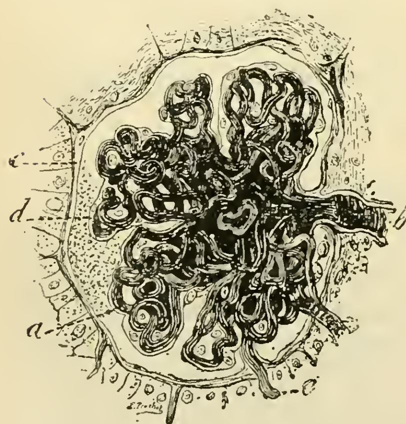


Fig. 78. — Corpuscules de Malpighi.

Lorsqu'on observe avec soin à la loupe la substance corticale, on voit qu'elle est parsemée de très nombreux petits points rougeâtres de 1 à 2 millimètres de diamètre, auxquels on a donné le nom de *corpuscules* ou *glomérules de Malpighi* du nom du physiologiste qui les a

découverts et décrits : ce sont les organes essentiels de la sécrétion rénale (fig. 78). Voici comment ils sont constitués : chacune des subdivisions de l'artère rénale rayonnant du hile pénètre profondément dans la partie corticale brune du rein en suivant une direction presque normale à la surface de l'organe. Elle émet sur son trajet des branches latérales qui se divisent en ramuscules; ceux-ci *b* s'enroulant bientôt sur eux-mêmes, forment une sorte de pelote ou de sphérule arrondie composée de vaisseaux capillaires *c* d'où émergent ensuite une ou deux veinules. Ce pelotonnement s'entoure d'une coque ou capsule *c* (*capsule de Bowmann*), revêtue à sa partie interne d'un épithélium délicat, aplati, qui la sépare des vaisseaux. Cette capsule *d* n'est elle-même que l'extrémité renforcée et dilatée du cul-de-sac d'un canal *e*, le *canal urinifère*, qui coiffe entièrement le pelotonnement des vaisseaux sanguins, de sorte que l'épithélium propre *d* de ce vaisseau urinifère dilaté *c* (*même figure*) s'applique sur le glomérule formé par l'enroulement des vaisseaux sanguins et continue à revêtir la lumière rétrécie du conduit excréteur du canal urinifère. Les glomérules de Malpighi *d*, *d*, *d*, sont régulièrement appendus, comme des fruits sur leur branche, aux artérioles *a* qui parcourent la substance corticale. Chez le porc un millimètre cube de rein en renferme 5 à 6 ; un rein en contient 500 000 environ.



Fig. 79. — Glomérules de Malpighi appendus aux artérioles de la substance corticale du rein.

a, tronc artériel d'où partent les rameaux *b* destinés aux glomérules *c c* ; *d*, capsule de Bowmann sur laquelle vient s'insérer le canalicule urinifère contourné *e*.

Au sortir du corpuscule de Malpighi, le tube urinifère forme de nombreux replis contournés *e* (*tubuli contorti*), puis fait une anse (fig. 79) qui, après s'être dirigée vers le bassinet du rein, remonte vers la surface externe de l'organe (*Anse de Henle*), pour revenir ensuite définitivement vers sa partie centrale (*Tubes droits ou de Bellini*), former les conduits excréteurs *a*. Les *tubes contournés* sont intérieurement revêtus d'un épithélium, comme boursouflé, granuleux et trouble,

qui remplit presque leur canal. La branche de l'anse de Henle qui se dirige vers le bassinet, ou petite branche *hgf*, n'a qu'un épithélium aplati; la grosse branche ou branche montante *e* qui remonte vers les glomérules, est tapissée d'un épithélium cubique épais, à gros noyaux, chargé de granulations. Les tubes de Bellini *bba* sont de simples conduits excréteurs.

Fonctionnement du rein. — Le sang qui pénètre dans le rein se divise en deux courants artériels : l'un va aux glomérules de Malpighi et passe à travers le pelotonnement des vaisseaux capillaires qui les constitue; l'autre se dirigeant vers la substance corticale, enveloppe de ses ramuscules les anses de Henle et les canalicules rénaux.

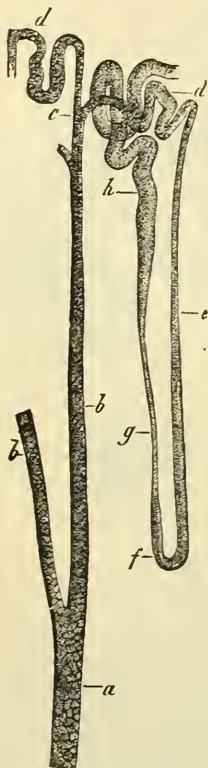


Fig. 80. — Section verticale du rein. *a*, tronc d'un tube collecteur; *b*, ses branches; *c*, ramification; *d d*, canal contourné; *g*, branche descendante; *e*, branche ascendante d'un tube de Henle; *f*, anse; *h*, point où le tube se continue avec le canalicule urinifère contourné de la substance corticale.

La partie du sang qui a traversé le glomérule se réunit en un petit vaisseau efférent à structure artérielle, et va rejoindre les capillaires généraux entourant les tubes urinifères. Ce vaisseau capillaire qui sort du glomérule étant plus étroit que l'afférent, il en résulte que le sang subit dans ces glomérules de Malpighi une pression plus forte que dans les capillaires ordinaires de la glande. Sous cette influence, la liqueur sanguine laisse transsuder à travers les parois des vaisseaux glomérulaires, ses parties les plus facilement filtrables, c'est-à-dire une portion de son eau, de ses sels et de ses autres principes cristallisables. Une fois passés à l'extérieur des vaisseaux sanguins, ils se mettent en contact avec l'épithélium interne des glomérules et s'engagent dans le conduit urinaire *e* qui continue la capsule de Bowmann (fig. 79 et 80); mais ce conduit est tapissé, dans toute la partie qui correspond aux canaux contournés et à l'anse de Henle, de cellules spéciales granuleuses, dont le protoplasma, divisé en fibrilles parallèles, possède l'aspect et les fonctions des protoplasmas glandulaires. C'est là que sont séparées l'urée, l'acide urique et les matières extractives de l'urine, que l'eau qui a filtré dans les glomérules emporte à son passage.

Cette théorie, proposée et défendue par Bowmann et par Heidenhain, est aujourd'hui admise par la majorité des physiologistes.

Dans l'artère rénale, la *pression sanguine* est de 130 millimètres environ. La vitesse de formation de l'urine augmente avec cette pression. Toutes les causes qui élèvent la pression sanguine (tension artérielle, dilatation des artères rénales, boissons abondantes, injections d'eau dans les veines, etc.), augmentent le volume des urines. Une plus grande masse de sang traversant alors les reins, l'eau et les principes solides sont plus vite éliminés, mais ceux-ci augmentent moins rapidement que l'eau et le volume total de l'urine excrétée.

Des substances très diverses agissent sur l'épithélium des canalicules contournés et des anses de Henle, accélérant ou diminuant la sécrétion urinaire. Parmi les accélérantes citons l'urée elle-même, l'acétate de soude, la scille. On va revenir sur ce point. Mais chaque diurétique agit sur l'élimination de telle ou telle substance. Les troubles de la circulation veineuse modifient aussi la sécrétion. Si l'on obture l'un des uretères, l'urine éliminée par le rein correspondant est plus concentrée, moins riche en potasse et en phosphates, mais aussi riche en chlorure sodique que celle du rein du côté opposé (*Lépine et Aubert*).

Les reins tendent à conserver au sang une composition constante : introduit-on dans l'organisme des sels divers, phosphates, carbonates sodiques, chlorures en excès, iodures, etc., ils passent rapidement dans les urines avec une quantité d'eau correspondante fournie par les cellules, suivant la règle de l'isotomie d'où le phénomène concomitant de la soif. La digestion éliminant de l'organisme une certaine quantité d'acide chlorhydrique et le sang tendant ainsi à devenir plus alcalin, une dose équivalente de carbonate de soude tend à s'éliminer par les reins : d'acides à l'état ordinaire, les urines deviennent neutres, quelquefois même alcalines, après les repas. Pour une cause occasionnelle ou pathologique, la glycose dépasse-t-elle 2 à 3 millièmes du poids de sang, elle est aussitôt éliminée par la voie rénale. Un grand nombre de substances toxiques : plomb, mercure, curare, sont aussi rejetées par le rein. Ce n'est pas un filtre inerte, on le voit, mais un filtre vivant, dont le fonctionnement est sans cesse réglé par le système nerveux.

Comme toutes les glandes, le rein est le siège d'une grande activité nutritive ; on y trouve beaucoup de produits de désassimilation : xanthine, hypoxanthine, taurine, créatine, tyrosine, leucine, inosite, cystine. Cette dernière substance n'existe guère que dans cet organe à l'état normal. On ne rencontre qu'accidentellement, dans le rein des mammifères, de l'urée, de l'acide urique et des urates.

Le tissu propre du rein, abstraction faite du tissu conjonctif, renferme des substances protéiques qui sont, d'après Halliburton, une globuline

coagulable à 52° et une nucléoalbumine coagulable à 63°. On y a signalé également la présence d'une ou de plusieurs substances protéiques muqueuses, et des ferments. Mais l'étude de ces derniers est encore trop incomplète pour qu'on puisse se prononcer sur leur nature.

LES URINES

Caractères physiques généraux. — L'urine humaine est à l'état normal un liquide jaune citron, très légèrement fluorescent, de saveur saline à peine amère, d'odeur spéciale, faiblement musquée surtout au moment de son émission. Le litre d'urine pèse à l'état normal de 1016 à 1020 grammes. Un peu de mucus et quelques rares cellules épithéliales, empruntées aux parois des bassinets, de l'uretère et de la vessie, n'altèrent pas d'une façon sensible la transparence de cette excrétion. Sa réaction est en général acide ; dans certains cas elle peut devenir neutre.

L'urine des herbivores est jaune ou brune, peu dense, le plus souvent alcaline et troublée par des phosphates et carbonates terreux.

L'urine des carnivores est jaune clair et d'ordinaire plus dense et plus riche en matières dissoutes que celle des herbivores.

Chez tous les vertébrés l'urine n'est pas liquide ; les oiseaux et les reptiles rendent une urine ayant l'apparence d'une bouillie blanchâtre.

Variations des caractères physiques de l'urine. — Claire et transparente au moment de son émission, l'urine ne tarde pas à se voiler légèrement. Le faible nuage qui s'y forme est constitué par une substance amorphe, d'aspect strié sous le microscope, tenant en suspension quelques cellules d'épithélium vésical. Ce nuage se résout généralement en un précipité floconneux, très peu abondant, se déposant peu à peu en entraînant souvent de fins granules jaunâtres et des sphérules hérissées de cristaux d'urate acide de soude. L'urine normale de l'homme n'est jamais trouble au moment de l'émission.

L'urine est généralement d'autant plus colorée qu'elle est plus dense et plus riche en sels. Sa couleur varie du jaune clair au brun rougeâtre. Pâle, jaune ou rouge, elle présente une fluorescence verte ou jaune verdâtre. L'urine de l'enfant est plus claire que celle de l'adulte.

A l'air, les urines se colorent lentement en s'oxydant, surtout chez les herbivores (*matières colorantes normales ; pyrocatéchine*).

La couleur de l'urine, comme son odeur, sont modifiées par l'usage interne de certaines substances. Le séné, la rhubarbe, la santonine, l'acide chrysophanique, la gomme gutte, etc., la teignent en jaune foncé

ou orange; l'alizarine, le bois de campêche, la liqueur dite *bitter*, en rouge; les phénols, en vert olive plus ou moins noir.

L'odeur des urines est légèrement aromatique. La térébenthine lui donne un parfum de violette; les asperges la rendent fétide; beaucoup de baumes lui communiquent leurs odeurs.

La densité des urines est variable. Elle peut tomber normalement à 1 003 et monter, par exception, par exemple après des repas copieux ou des marches forcées, jusqu'à 1 040. Chez les enfants qui tettent elle oscille de 1 003 à 1 005; chez l'enfant sevré, elle monte à 1 012 et à 1 015. L'urine de la nuit est plus dense que celle du jour. La densité des urines augmente avec les sueurs abondantes; elle baisse sous l'influence des états nerveux, des boissons aqueuses, etc.

Quantité. — L'homme adulte sécrète en France de 1 250 à 1 350 cent. cub. d'urine par 24 heures. Un kilogramme d'homme en sécrète donc moyennement 19 gr. par jour. Le volume journalier des urines s'élève en moyenne à 1 600 cent. cub. en Allemagne où le poids du corps est plus élevé et les libations plus abondantes. Il est de 1 400 à 1 500 en Angleterre. Ces quantités varient avec l'alimentation, l'état de la peau, la température, le repos ou la marche, etc. Le volume de l'urine des 24 h^{rs} oscille de 800 cent. cub., quand on s'abstient de boissons, à 3 000 cent. cub. quand on boit beaucoup. En somme, à l'état normal, l'adulte émet environ $0^{cc},87$ d'urine par heure et par kilogramme. Le sexe n'influe pas sur ce chiffre; mais l'enfant sécrète une fois et demie à deux fois plus d'urine que l'adulte pour un même poids.

Cette sécrétion subit des variations horaires, elle atteint son maximum peu d'heures après les repas, tombe au minimum et devient presque nulle dans les premières heures de la nuit, puis monte rapidement vers 1 à 2 heures du matin. En somme on urine moins la nuit.

Les boissons, particulièrement les boissons aromatiques et les liqueurs mousseuses (thé, café, bière, champagne), sont diurétiques. L'alcool, la scille, le genièvre, les asperges, la pariétaire, le muguet, le persil, la térébenthine, les chlorures et bromures alcalins, l'acétate, le nitrate, l'iodure de potassium, accélèrent l'urination. Les émotions agissent par action réflexe pour accroître tout à coup la sécrétion rénale.

Composition et variation des urines normales. — L'urine humaine est acide. Deux maximums d'acidité se produisent 2 à 3 heures après les principaux repas; les minimums au moment même des repas. L'acidité remonte lentement après les repas, quelle qu'en soit la nature, et prend durant la nuit et la matinée une valeur moyenne. Les minimums correspondent aux deux repas principaux, c'est-à-dire aux moments où la digestion verse dans l'estomac un excès d'acide chlor-

hydrique et tend à alcaliniser le sang. Les bains chauds, la sudation, en produisant des sueurs acides, agissent de même.

En ce qui touche à l'alimentation, on sait que les carnivores, lorsqu'on les soumet à un régime végétal, donnent une urine alcaline, et que par contre, les herbivores nourris de viande ou soumis au jeûne produisent une urine acide. L'alimentation végétale introduit, en effet, dans le sang une grande quantité de sels organiques de potasse ou de soude qui, dans l'organisme, se changent définitivement en carbonates.

L'élimination de ces carbonates par les reins peut être parfois assez considérable pour diminuer ou neutraliser l'acidité des urines, ou même pour leur communiquer une réaction alcaline. La marche, le régime lacté, les boissons alcooliques, l'iodure de potassium augmentent au contraire l'acidité de cette sécrétion.

L'acidité totale des urines des 24 heures, évaluée en acide oxalique, est d'environ 2 gr. chez l'homme; mais elle peut s'élever presque au double.

Il est difficile de savoir à quelles substances les urines doivent leur réaction acide. Liebig admettait que les acides hippurique et urique sont unis aux phosphates d'alcalis de l'urine, donnant des hippuro-phosphates et des uro-phosphates, sels à réaction acide. Au contact de l'air, ces sels se dissocieraient sous l'influence du gaz carbonique; ainsi s'expliquerait l'augmentation d'acidité et le dépôt d'acide urique qu'on observe parfois dans l'urine après son émission. On admet aujourd'hui que la réaction acide de l'urine est due à un phosphate acide d'alcali. Grâce à ces phosphates les urines ne contiennent pas d'acide carbonique *libre*. Les solutions aqueuses de ce gaz font passer au violet le rouge congo, ce que ne font pas les urines.

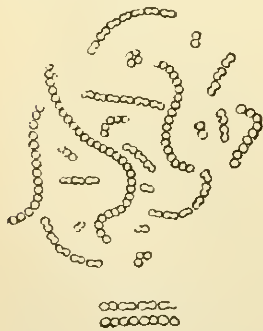


Fig. 81. — *Micrococcus ureæ* de Van Tieghem (globules arrondis réunis en chapelet). — En bas, *ferment lactique* (globules comprimés en leur milieu).

Après leur émission les urines peuvent subir, sous l'influence des ferments organisés ambiants (fig. 81), des transformations diverses. On voit souvent la réaction de cette liqueur augmenter d'abord d'acidité, grâce au développement des fermentations lactique et butyrique; mais plus tard cette réaction devient franchement alcaline [1] par suite de la transformation de l'urée en carbonate d'ammoniaque sous l'influence des microbes spéciaux qu'apporte l'air.

L'urine contient de 43 à 44 grammes de matériaux fixes *par litre*, sur lesquels 25 à 26 gr. d'urée, et 10 à 11 gr. de chlorure de sodium. Les quantités de ces substances sont indiquées dans le tableau suivant :

[1] *Compt. rend.*, LXXXII, 333 et CXI, 397.

Tableau des substances de l'urine normale humaine (Densité moy. = 1,020).

		Moyennes par kilogr. d'urine	Moyennes correspondant à 24 heures	Moy. par kgr. du poids du corps d'ap. *Parkes*
Eau : Par kilogr. d'urine. 956gr Par jour. 1243gr	. . . .	956gr	1243gr	23,000
Matières organiques : Par kilogramme d'urine. . . . 28 à 30gr Par jour . . . 36 à 38gr	Urée.	25,37	33,00	0,500
	Acide urique.	0,40	0,52	0,008
	— hippurique	0,50	0,65	0,006
	Créatinine (et créatine) . .	0,80	1,00	0,014
	Xanthine et corps analogues.	0,04	0,052	»
	Matières colorantes et extractives.	4,50	5,85	0,151
	Acides gras volatils	très peu	très peu	très peu
	Acide oxalique			
	Phénols-sulfates.			
	Indoxyl- et scatoxyl-sulfates.			
	Acide paroxyphénylacétique.			
	Glycose.			
	Mucus; pepsine.			
	Acides gras; glycérophosphates			
Sels minéraux : Par kilogramme d'urine . . . 16 à 17gr Par jour. . . . 20 à 21gr	Chlorure de sodium. . . .	10,50	13,65	(Cl) 0,0126
	Sulfates alcalins	3,10	4,03	(SO^3) 0,030
	Phosphate calcique	0,31	0,40	(P^2O^5) 0,048
	— magnésique. . .	0,45	0,58	»
	Phosphates alcalins	1,43	1,86	»
	Sels ammoniacaux	0,70	0,91	»
	Acide silicique.	traces	traces	»
	— azotique			
	Gaz (O; CO^2; Az).			

Pour l'Allemagne, il faut proportionnellement multiplier tous ces chiffres à peu près dans le rapport de 13 à 15, soit par 1,015. Chaque pays aurait ainsi son coefficient spécial.

Il est intéressant de comparer la composition des urines, du plasma sanguin et du sérum de la lymphe chez un même animal à un moment donné. Voici pour l'homme des chiffres empruntés à Vogel et Kerner :

	Urines. —	Plasma du sang.	Sérum de lymphe.
Eau.	960,00	901,51	957,60
Matières albuminoïdes. . . .	»	81,92	32,02
Fibrine.	»	8,06	»
Urée.	23,30	0,15	3 à 4
Acide urique	0,50	»	»
Chlorure sodique.	11,00	5,55	5,65
Acide phosphorique.	2,30	0,19	0,02
— sulfurique	1,30	0,13	0,08
Phosphates terreux.	0,80	0,52	0,20

A l'état normal, les proportions des matières dissoutes par l'urine

varient suivant les diverses circonstances que nous allons examiner.

Age. — De 12 cent. cub. chez le nouveau-né, la quantité d'urine passe à 64 ou 65 au 10e jour après la naissance. La sécrétion augmente chez l'enfant ; vers la 12e année, elle est presque double que chez l'adulte pour un même poids du corps. Les matières dissoutes croissent proportionnellement : l'urine de l'enfant de 8 à 10 ans est une fois et demie plus riche en urée que celle de l'adulte. Chez le vieillard elles deviennent moins abondantes et l'urée tombe à 15 gr. et même à 10 gr. par jour.

Sexe. — Chez la femme, la quantité relative des principes constitutifs de l'urine est un peu plus faible. L'urée oscille entre 18 gr. et 22 gr., au lieu de 25 et 28 grammes, par 24 heures. Le sel marin tombe de 14 à 12 gr. Les autres éléments constitutifs varient en même proportion.

Alimentation. — Nous avons vu comment elle agit d'une façon générale sur la quantité et l'acidité du liquide urinaire. On y reviendra en étudiant les variations de chaque principe.

Fonctions diverses. — Le travail *musculaire* n'augmente pas sensiblement l'urée ; elle diminue même par un exercice forcé. L'acide urique disparaît en partie lorsqu'on travaille ; la créatine ne varie pas sensiblement; les chlorures, sulfates et phosphates augmentent ainsi que l'acidité. Le travail intellectuel ferait croître l'urée et les chlorures et baisser le poids de l'azote et de l'acide phosphorique total. Le sommeil diminue la quantité d'urines, d'urée, de chlorures, de phosphates et de sulfates. On a vu que la digestion et la sudation tendent à affaiblir l'acidité de la sécrétion urinaire.

Température. — L'élévation de la température extérieure diminue la quantité d'urine et les proportions relatives d'urée et de sel marin.

Action des réactifs principaux sur les urines. — A la température d'ébullition, l'équilibre existant entre les différentes bases et les acides de l'urine peut être rompu : un phosphate tribasique terreux peut prendre naissance et se précipiter. Les acides les plus faibles, acide acétique, acide azotique très étendu, font disparaître ce louche.

Les alcalis et leurs carbonates font naître dans les urines un trouble ou un dépôt de phosphates terreux, soluble dans les acides.

Les acides acétique, nitrique, chlorhydrique ne produisent aucun louche dans les urines normales. L'acide acétique ajouté en petite quantité précipite, ou fait contracter, la mucine qui en enveloppant les épithéliums et autres matières en suspension, les entraîne lentement au fond du vase. L'urine acidifiée par un petit excès d'acides minéraux se fonce déjà à froid, et tend vers le brun violacé. Dans ces urines acidifiées au bout de quelques heures l'acide urique des urates s'attache généralement au fond du verre à l'état de cristaux fortement colorés.

QUARANTE-NEUVIÈME LEÇON

PRINCIPALES MATIÈRES AZOTÉES DES URINES NORMALES ; LEURS VARIATIONS

MATIÈRES AZOTÉES DES URINES — RAPPORT AZOTURIQUE

Chez les mammifères, l'urée est la plus importante des matières azotées des urines : elle représente de 85 à 90 pour 100 de l'azote urinaire total. Les autres substances azotées de l'urine sont : (voir *Tableau*, p. 395) l'acide urique, l'acide hippurique, la créatinine, l'acide oxalurique, l'acide indoxylsulfurique, l'acide scatoxylsulfurique, les matières colorantes, etc. Chez les oiseaux et les reptiles, l'acide urique prédomine ; l'urée passe au second rang ([1]).

Rapport azoturique. — On nomme *rapport azoturique* ou *coefficient d'utilisation azotée* le rapport qui existe dans une urine entre l'azote de l'urée et l'azote total. Ce rapport varie chez l'homme sain de 80 à 95 pour 100. Il est en moyenne de 86 à 90 pour 100.

Ce rapport peut varier dans une même journée ou d'une journée à l'autre, mais à l'état de santé, on retrouve toujours à peu près le même chiffre.

Si l'alimentation augmente ce rapport s'abaisse, si elle est juste suffisante il remonte sans dépasser 90. La nature des aliments a peu d'influence. L'ingestion d'eau élève ce rapport, ainsi que le travail musculaire, à moins que celui-ci ne soit poussé jusqu'à l'extrême fatigue, auquel cas le rapport s'abaisse.

L'azote total de l'urine indique le degré de désassimilation des tissus ; l'azote de l'urée mesure la désassimilation normale. Si le rapport azoturique diminue, l'urée restant constante, c'est que l'azote total ou imparfaitement oxydé augmente. C'est ce qui a lieu chez les typhoïsants, les alcooliques, etc.

Urée. — L'urée déjà décrite (*Cours de chimie*, t. II, p. 303) n'est pas caractéristique de l'urine : elle se trouve en effet dans la plupart des liquides et tissus organiques (foie, muscles, cerveau, sang, etc.). D'après Gschleiden les quantités d'urée contenues dans 100 parties de différents tissus chez l'animal sont les suivantes :

([1]) Voici, d'après P. Marchal (*Thèses de Paris*, 1889. Laboratoire A. Gautier), quelle est la nature des éléments d'excrétion azotée chez divers groupes d'invertébrés. Les spongiaires, les cœlentérés, les échinodermes, les vers, ne sécrètent pas d'acide urique mais des corps xanthiques voisins de la guanine. Les crustacés fabriquent des produits alcaloïdiques, intermédiaires aux séries pyridique et xanthique. Les arachnides, de la guanine et exceptionnellement de l'acide urique. Les insectes, de l'acide urique, de la guanine, de l'acide hippurique, de la leucine. Les mollusques acéphales, de l'urée, de la créatinine, etc. Les gastéropodes pulmonés, de l'acide urique.

Sang de la carotide	0gr024	Reins	0gr022
— de la veine cave inférieure	0,024	Poumons	0,009
— de la veine hépatique	0,020	Cerveau	0,006
Foie	0,023	Muscles	0,001 à 0,009
Rate	0,031	*Urines*	2,530

L'urée des urines est éliminée par le rein mais non fabriquée par lui : si l'on pratique en effet chez un animal la néphrectomie double, on constate que le sang s'enrichit en urée (*Prévost* et *Dumas*, 1821).

L'urée produite dans l'organisme provient de la désassimilation des substances protéiques. Nous reviendrons sur les théories relatives à la production de l'urée dans notre *IVe Partie*.

Variations physiologiques de l'urée. — Les variations physiologiques de l'urée, pour un même poids d'animal, sont influencées par l'alimentation, le genre de vie, le travail ou le repos des muscles ou de l'esprit, l'âge, etc. Ces variations suivent à peu près celles du volume des urines.

Le *poids moyen du corps* étant variable d'une nation à l'autre, aussi bien que les habitudes alimentaires, chaque auteur, suivant le pays où il a observé, a donné à cet égard des nombres différents. Un adulte sécrète 34 à 36 grammes d'urée par 24 heures en Angleterre, dans la classe aisée; 30 à 33 grammes en France; 32 à 36 grammes en Allemagne. Mais ces chiffres peuvent, chez certains individus exceptionnels, ou trop alimentés, monter à 40 et même à 60 grammes et plus par 24 heures. Un kilogramme d'adulte, homme ou femme, sécrète de 0gr,36 à 0gr,60, en moyenne 0gr,47, d'urée en 24 heures.

Uhle admet les nombres suivants pour les quantités d'urée sécrétée par kilogramme de poids du corps aux divers âges :

De 3 à 6 ans	1gr environ.
De 8 à 11 —	0,8
De 12 à 16 —	0,4 à 0,6
Adulte	0,37 à 0,6

Ranke a trouvé pour un enfant de 3 ans 2 mois, 0gr,92 d'urée par kilogramme et par 24 heures, et de 7 à 9 ans, 0gr,80.

Le *régime* animal augmente l'urée, le régime végétal la diminue.

Paul Bert, qui était d'une bonne santé, vigoureux et d'un poids moyen de 68 kilos, a fait à cet égard quelques observations sur lui-même : pour un régime quotidien de 260 gr. de viande maigre, 200 gr. de pain, 300 gr. de riz ou de pommes de terre et 750 gr. d'eau ou de vin, l'excrétion de l'urée fut en moyenne de 20 gr. par 24 heures, ou de 7gr,6 pour 100 gr. de viande ingérée. S'il élevait sa ration de viande à 500 gr., l'urée augmentait de 7 gr. L'augmentation n'était

donc que de 2gr,9 pour 100 de viande additionnelle, au lieu de 7gr,6 que 100 gr. de viande donnaient dans le premier cas. Plus de la moitié de l'azote de cet excédent d'aliment azoté passait donc sous une autre forme que celle d'urée (acide urique, matières extractives, résidus intestinaux, etc.). La suppression de la viande, le reste du régime restant le même, fit tomber l'urée de 19 gr. à 13gr,5.

Le régime lacté augmente de plus de moitié l'urée éliminée; il semble diminuer en même temps les matières extractives (*Chibret*).

Les aliments gras abaissent la quantité absolue d'azote et d'urée excrétée en 24 heures.

Le café diminue l'excrétion de l'urée en augmentant l'acide urique.

Les inspirations d'oxygène, l'administration à l'intérieur de l'acide sulfurique dilué, du chlorure de potassium, des sels ammoniacaux, de traces de phosphore, d'arsenic ou d'antimoine, d'un peu de morphine ou de quinine, augmentent au contraire la sécrétion de l'urée.

Chez un individu mal nourri, l'urée tombe à 15 et 10 grammes, et même à moins. Si l'alimentation est nulle, elle baisse au-dessous de 6 grammes, mais ne disparaît à aucun moment jusqu'à la mort. Un jour de jeûne fait tomber le taux normal de 32 grammes à 21 ou 22 grammes.

L'ingestion d'eau favorise le départ de l'urée, mais n'augmente pas sa quantité absolue; après avoir crû d'abord, elle tombe ensuite au-dessous de la normale.

L'élévation de la température du corps, les bains chauds, font baisser sensiblement la quantité d'urée des 24 heures; les bains froids l'augmentent. Naünyn et Schleich paraissent avoir établi par leurs expériences que l'urée monte avec la température ambiante.

Le travail musculaire accroît un peu la production de l'urée si ce travail est accompagné d'accélération de la respiration et du pouls et d'une fatigue modérée. Une marche prolongée, même jusqu'à la lassitude, si elle n'a pas provoqué la fréquence des respirations, élève à peine (0gr,5 à 1 gramme par jour) le taux de l'urée.

D'après Gamgee, Patein, Byasson, le travail intellectuel augmenterait un peu le chiffre de l'urée. Speck n'a pas confirmé ces observations.

L'injection de sucre dans les veines amène la polyurie en même temps qu'une élimination plus abondante de l'urée[1].

Acide urique. — Ce corps et ses dérivés ont été précédemment décrits (p. 176). Son origine et son mode de formation dans l'organisme seront ultérieurement examinés (*IVe Partie*).

L'acide urique est, après l'urée, la substance organique la plus importante des urines humaines et de carnivores. A l'état normal, chez

[1] Ch. Richet, *Compt. rend.*, LXXXIX, 240.

l'homme, elles en contiennent $0^{gr},30$ à $0^{gr},50$ par litre. L'urine des jeunes enfants en est plus riche. Son poids s'élève en général à $\frac{1}{45}$ ou $\frac{1}{50}$ de celui de l'urée, soit $0^{gr},008$ par kilogr. d'animal et par 24 heures.

L'acide urique n'existe pas toujours dans les urines de carnivores; par contre, on le trouve aussi dans celles des herbivores soumis à l'allaitement ou à la diète. Il y est dissous, soit à l'état d'urophosphates alcalins ou alcalino-terreux, soit à l'état d'urates acides, principalement de quadriurate de sodium $C^5H^3Az^4O^3Na,C^5H^4Az^4O^3$. C'est ce sel qui constitue, surtout chez les fébricitants, les rhumatisants, etc., le dépôt briqueté des urines.

L'excès d'acidité des urines, leur appauvrissement en alcalis, leur faible pigmentation, leur richesse en acide urique, accélèrent la précipitation de l'acide urique dans les urines.

L'alimentation, on l'a déjà dit, influence beaucoup la production de l'acide urique. Chez l'homme, la proportion excrétée peut s'élever à $1^{gr},5$ et même 2 grammes par jour avec une nourriture exclusivement animale. Après les repas, sa quantité monte rapidement, puis décroît de plus en plus lentement jusqu'au repas suivant.

L'activité musculaire, lorsqu'elle n'est pas excessive, affaiblit la dose d'acide urique excrétée. Il semble en être de même de l'élévation de la température, et de toutes causes qui agissent en excitant la formation de l'urée. Réciproquement le travail cérébral et le repos des muscles augmentent la quantité d'acide urique des urines.

L'ingestion de glycérine accroît aussi sa dose ; celle des corps gras ne paraît pas exercer d'influence certaine sur son élimination.

L'excrétion de l'acide urique est accélérée durant la période de neutralisation des urines qui suit les repas, comme si le foie et la rate étaient à ce moment plus efficacement lavés par le sang rendu plus alcalin.

Le café et le chocolat activent beaucoup la production de l'acide urique. Le thé agit moins puissamment.

Acide oxalurique. — Ce corps n'existe qu'à l'état de traces dans les urines. Il répond à la constitution $CO^2H\text{-}CO\text{-}CO\text{-}AzH\text{-}CO\text{-}AzH^2$. On sait quels sont ses rapports avec l'alloxane et avec l'acide urique (p. 193).

Allantoïne. — On en a signalé des traces dans les urines normales, et des quantités plus sensibles dans celles des enfants nouveau-nés, des femmes enceintes, des personnes qui ont fait usage de tanin à haute dose, dans les urines de chiens qui ingèrent de l'acide urique, etc.

Acide hippurique. — L'adulte sécrète en moyenne $0^{gr},65$ de cet acide par 24 heures, mais ce poids peut s'élever à 1 gramme et plus. On

l'a vu monter à 2 grammes avec un régime exclusivement lacté (*A. Bouchardat*). Chez les herbivores, le son, le foin, la paille augmentent sa sécrétion : la substance cuticulaire des végétaux paraît répondre à la formule $C^7H^{12}O^5$ qui ne diffère de celle de l'acide quinique $C^7H^{12}O^6$ que par un atome d'oxygène en moins; or l'on sait que l'addition de cet acide aux aliments fait augmenter l'acide hippurique des urines.

Acide salicylurique. — L'ingestion des substances capables de donner de l'acide salicylique (lait, salicylates, créosote, etc.) fait apparaître dans les urines l'acide oxyhippurique ou salicylurique : $C^7H^9AzO^4$ ou $CO^2H-CH^2-AzH-C^7H^4(OH)O$ (p. 247).

Créatinine. — On la rencontre dans les urines de cheval, de vache, de veau, de chien, de cochon, mais non dans celles d'oiseau. L'homme sain adulte, soumis à une alimentation mixte et suffisante, excrète en 24 heures 1 gr. environ de créatinine ($0^{gr},6$ à $1^{gr},3$). Chez le vieillard, la créatinine diminue de moitié. Elle est presque nulle dans les urines de l'enfant à la mamelle. Elle décroît et arrive à $0^{gr},14$ chez l'adulte soumis à la diète. Le travail musculaire favorise sa formation.

L'urine de soldats soumis à une marche forcée donna de $0^{gr},58$ à $0^{gr},73$ de créatinine en 12 heures; elle n'en contenait plus que $0^{gr},50$ à $0^{gr},58$ pour le même temps, lorsqu'ils furent laissés au repos (*Mosso*).

La créatinine augmente si le régime est fortement animalisé.

Elle provient de deux sources : 1° de la désintégration musculaire : on sait que les muscles contiennent 2 à 4 pour 1000 de créatine qui, par déshydratation, se change en créatinine; 2° des aliments animaux, et en particulier du bouillon, où l'on en trouve une proportion très sensible.

Xanthine, sarcine, etc. — W. Marcet découvrit la xanthine dans les urines; elle répond à la formule $C^5H^4Az^4O^2$. Neubauer en retira 1 gr. environ de 300 litres d'urines. Stromeyer et Durr ont fait la remarque qu'elle augmente lorsqu'on use de pommades ou de bains sulfureux. La xanthine a été trouvée aussi dans quelques rares calculs, dans les muscles, etc. Les urines s'en enrichissent durant l'inanition. Nous avons rencontré dans le suc musculaire une substance que l'on a dû confondre avec la xanthine dont elle a toutes les propriétés générales et qui répond à la formule $C^4H^5Az^5O$ (p. 208). C'est la *pseudoxanthine*. Il n'est presque pas douteux qu'elle n'existe aussi dans les urines.

La *sarcine* a été retirée des urines normales par Salomon [1]; l'*hétéroxanthine* de l'urine de chien. On n'y trouve pas de guanine.

[1] *Bull. Soc. chim.*, XLIX, 316.

SUBSTANCES COLORANTES ET COLORIGÈNES DES URINES NORMALES

L'urine passe normalement du jaune clair au jaune rougeâtre foncé suivant le mode d'alimentation et l'état des organes. Ces colorations sont dues principalement à deux sortes de pigments : l'un le *pigment jaune* est l'*urochrome* ; l'autre le *pigment rouge* est un dérivé d'oxydation d'un phénol azoté, l'*indoxyle* $C^8H^6Az(OH)$, qui provient lui-même de l'indol C^8H^7Az originaire des matières fécales, et qui est résorbé dans l'intestin. A côté de ces pigments, on trouve dans les urines leur *chromogène*, c'est-à-dire la matière incolore dont ils dérivent.

Urochrome. — La matière jaune normale des urines porte le nom d'*urochrome*. Elle est très rapprochée de l'*urobiline normale* et de la cholételine (voir p. 561, 564 et 565), mais elle se distingue de l'*hydrobilirubine*.

On peut l'extraire par le procédé de Méhu : l'urine ordinaire est acidulée par 1 à 2 gr. d'acide sulfurique au litre, filtrée et saturée de sulfate d'ammoniaque ; les flocons qui se réunissent mêlés au sel en excès sont essorés, pressés et traités à chaud par de l'alcool absolu légèrement ammoniacal. L'évaporation de cette solution abandonne l'urochrome [1].

Mac Munn se borne à précipiter successivement l'urine par l'acétate et le sous-acétate plombiques, à décomposer les deux précipités réunis par l'alcool mêlé d'un peu d'acide sulfurique, à filtrer, ajouter du chloroforme et agiter vivement après addition d'eau. Le pigment passe dans le chloroforme qui l'abandonne par évaporation.

L'urochrome se présente sous la forme d'une poudre amorphe, brillante, rouge brun à reflets verts, soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'eau acidulée ou alcalinisée, très peu soluble dans l'éther et dans la benzine. Ses solutions, rouges dans le chloroforme, jaunes dans l'alcool, jaunissent par les alcalis et rougissent par le chlorure de zinc. Acidulées, elles présentent une bande placée sur la raie F, mais empiétant plus à gauche qu'à droite de cette raie ; l'obscurcissement du reste du spectre commence ensuite un peu avant G. C'est bien là le spectre de

(1) Le procédé de Jaffé est plus compliqué et moins sûr ; il fournit surtout l'urobiline anormale des urines fébriles. On s'adresse aux urines très colorées de fiévreux (on verra plus loin que dans ce cas, divers autres pigments apparaissent dans les urines) : on les alcalinise avec un peu d'ammoniaque, et on les précipite par le chlorure de zinc ; il se fait des flocons rougeâtres volumineux qu'on lave à l'eau, tant qu'il passe du chlore ; on épuise le résidu par l'alcool, on le sèche, on le redissout après pulvérisation dans l'ammoniaque, et de cette solution, on précipite le pigment par l'acétate de plomb. Ce précipité lavé à l'eau est repris par de l'alcool additionné d'acide sulfurique ; à cette solution alcoolique acide on ajoute la moitié de son volume de chloroforme, et l'on étend de beaucoup d'eau. La solution chloroformique, deux fois lavée à l'eau, abandonne l'urobiline par évaporation.

la cholételine, produit d'oxydation définitif de la bilirubine (p. 564).

Une solution d'urochrome dans l'alcool, traitée par le chlorure de zinc et l'ammoniaque, donne une belle fluorescence verte comme le fait l'hydrobilirubine avec les mêmes réactifs, mais moins bien marquée que pour cette dernière substance.

La solution alcoolique d'urochrome soumise quelque temps à l'action de l'amalgame de sodium, puis acidulée et agitée avec du chloroforme, cède à ce dissolvant un pigment coloré en brun qui paraît identique avec l'urobiline fébrile. Il présente une raie γ tout près de F et deux raies *d* à droite et à gauche de D. Il semblerait exister encore d'autres variétés d'urobilines (*Mac Munn*) (¹).

L'*urochrome*, ou matière colorante jaune des urines normales, provient de la bilirubine, et celle-ci, on le sait, dérive à son tour de l'hématine et de l'hémoglobine du sang. Nous avons donné les équations de ces transformations dans ce volume (p. 561). La bilirubine des excréments passe par résorption intestinale dans le sang et dans les urines qu'elle colore, après s'être totalement ou partiellement transformée en urochrome. Ce pigment représente un produit définitif d'oxydation des pigments biliaires ou hématiques et non produit de réduction, comme certains chimistes avaient été disposés à l'admettre. Les agents oxydants paraissent augmenter sensiblement l'urochrome dans les urines après leur émission.

Il est certain aussi que les pigments du sang en train de se transformer dans le foie et dans d'autres organes peut-être, peuvent donner naissance à de l'urochrome, car les urines se chargent de couleur à la suite d'extravasation de sang ou de bile dans les divers tissus, et ce pigment continue à se produire chez les animaux qui, porteurs d'une fistule biliaire, ne reçoivent pas de bile dans l'intestin.

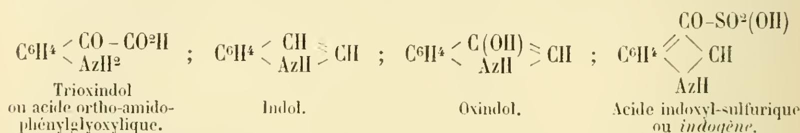
L'urochrome dissoute dans les alcalis et injectée dans le sang est très vénéneuse.

Pigment rouge des urines. — Outre l'urochrome et ses variétés, on trouve à l'état de traces dans les urines normales, en quantité très sensible dans les urines foncées ou rouges, des matières colorantes

(¹) La matière colorante que l'on a quelquefois confondue avec l'urochrome sous le nom d'*urobiline* et que l'on extrait des urines fébriles, sera examinée à propos des urines pathologiques. Mac Munn, par le procédé ci-dessus indiqué (acétates de plomb), a retiré des urines normales ou fébriles diverses variétés d'urobilines auxquelles il donne les noms d'*urohématine*, *urolutéine*, etc. L'urohématine a été isolée par lui des urines rouges des rhumatisants. Sa solution chloroformique donne deux bandes en C et en D, deux autres en D et E, et une bande γ près de E (λ 507 à 484). L'addition de soude ou d'ammoniaque à leur solution, déplace un peu ces bandes vers le rouge. L'urohématine est soluble dans l'éther et la benzine. Elle est plus brune que l'urobiline. L'*urolutéine* est un pigment brun ayant mêmes dissolvants. Elle est caractérisée par deux raies *d* faibles, une entre *b* et D, une autre près de F de Frauenhoffer que l'ammoniaque fait disparaître.

que l'on sait aujourd'hui être des produits d'oxydation plus ou moins avancés d'un chromogène qui n'est autre que l'*acide indoxylsulfurique* ou *indogène*, l'*indican* des anciens [1]. Cet acide, que l'on rencontre dans presque toutes les urines, dérive lui-même de l'indol C^8H^7Az (*Cours de Chimie*, t. II, 658), substance qui jouit de propriétés basiques faibles et qui se forme lorsque les albuminoïdes sont soumis à l'action des cellules anaérobies.

Absorbé par les villosités de l'intestin aux dépens des matières fécales, ou même introduit artificiellement par les aliments chez le chien, l'indol se transforme successivement en oxindol, corps de nature phénolique, puis en acide indoxylsulfurique ou chromogène indigotique des urines. Les formules suivantes montrent les rapports de ces substances :



Trioxindol ou acide ortho-amido-phénylglyoxylique. — Indol. — Oxindol. — Acide indoxyl-sulfurique ou *indogène*.

C'est en s'oxydant que l'acide indoxylsulfurique $C^8H^7AzSO^4$, donne les divers dérivés : *dioxindol*, *trioxindol* $C^8H^7AzO^3$, *isatine* $C^6H^4 \langle {CO \atop AzH} \rangle CO$ (*anhydride du trioxindol*), enfin l'indigo rouge et les autres corps qui colorent les urines. Nous verrons comment on extrait l'*indogène*, ou acide indoxylsulfurique, qui lui-même est incolore.

C'est à la décomposition par les acides chlorhydrique ou sulfurique des dérivés oxydés de l'indogène et de son homologue, l'*acide scatoxylsulfurique* [2], que l'urine doit de se colorer en violet ou en rouge, lorsque après l'avoir acidifiée, on la laisse s'oxyder à l'air, ou lorsqu'on la traite par une trace de chlorure de chaux. L'indigo qui dérive de cette oxydation s'élève d'après Jaffé de $0^{gr},003$ à $0^{gr},027$ par litre d'urine, quantité plus que vingtuplée dans l'urine des chevaux et autres herbivores.

L'urorubine, l'uroroséine et l'uroérythrine se rapprochent beaucoup de l'indigo urinaire.

Indogène. — L'*indogène* ou *acide indoxylsulfurique* $C^8H^7AzSO^4$, dont on vient de voir l'origine et les rapports avec l'indol, a été découvert dans les urines par Baumann. Il y existe à l'état de sel de potassium. Par ébullition avec les acides étendus il se dédouble en sulfate acide de potassium et indoxyle :

(1) On l'avait à tort rapproché de l'*indican* de Schunck, glucoside de l'indigo, du pastel et d'un certain nombre d'autres plantes. Mais l'acide indoxylsulfurique n'est pas un glucoside et ne doit pas être confondu avec ces substances qui ne se rencontrent pas dans les urines.

(2) Meister, *Zeitsch. phys. Chem.*, XII, 130.



$$C^8H^5(O\cdot SO^3K)AzH + H^2O = C^8H^6(OH)Az + SO^4KH$$

Indogénate de potassium. Indoxyle.

L'indogène constitue donc le dérivé sulfurique de l'indoxyle. Mis en liberté, l'indoxyle se sépare sous forme de gouttelettes oléagineuses qui ne tardent pas à se transformer en une matière colorante rouge. En même temps il s'oxyde et donne de l'indigo :



$$2\,C^8H^6(OH)Az + O^2 = C^{16}H^{10}Az^2O^2 + 2\,H^2O$$

Indoxyle. Indigo.

Dissous dans l'eau et chauffé à 130°, l'indoxyle donne un mélange d'indigo et d'un pigment rouge spécial.

Sous l'influence des oxydants faibles (perchlorure de fer, traces de chlorure de chaux, etc.) il se convertit intégralement en indigo. L'indoxylsulfate de potassium résiste à chaud à l'action des alcalis.

L'acide indoxylsulfurique doit être rapproché de l'acide phénylsulfurique $C^6H^4(OH)SO^3H$ qui existe aussi normalement dans les urines en petite quantité et qui augmente beaucoup lorsqu'on ajoute du phénol aux aliments. On sait que lorsqu'on fait usage d'une médication phénolique ou créosotée les urines tendent à se charger d'un pigment vert ou brunâtre qui dérive de l'oxydation de ces phénols. De même l'acide indoxylsulfurique en s'oxydant dans l'économie, donne naissance aux pigments rouges ou bruns dont nous parlions plus haut et qui dérivent de l'oxydation de l'indoxyle.

D'après Jaffé, nous éliminons, par litre d'urine normale, une quantité d'indogène répondant à 0gr,0066 d'indigo (maximum normal 0gr,0195). Cette quantité varie avec l'alimentation : Muller a trouvé, pour le chien, que si l'on représente par 1 l'indogène éliminé lorsqu'on le nourrit de pois, cet indogène monte à 1,9 avec les féculents ; à 6,6 dans l'inanition ; à 11 avec une nourriture exclusivement animale. Il disparaît presque avec une alimentation purement lactée, les microbes intestinaux producteurs d'indol disparaissant alors ou devenant inertes. Au contraire, l'injection d'indol sous la peau ou dans les veines fait aussitôt apparaître une proportion considérable d'indogène. Il en est de même si l'on absorbe de l'orthonitrophénylpropiolate de soude.

Urorubine. — A côté de l'indogène, existent dans les urines normales d'autres matières de même constitution qui en dérivent par leurs degrés d'oxydation et qui, décomposées comme l'indogène par l'acide chlorhydrique, donnent des pigments analogues à l'indoxyle et à l'indigo. L'un d'eux, l'*urorubine*, a été séparé par Plosz des urines normales, mais surtout des urines de néphrétiques et de péritoniques. On chauffe ces urines avec de l'acide chlorhydrique, on les agite avec de

l'éther, on filtre, évapore la solution éthérée, on lave le résidu avec de l'eau, reprend par l'éther et agite avec de la potasse qui s'unit à l'urobiline et laisse l'*urorubine* dissoute. Il suffit de distiller l'éther pour obtenir ce pigment sous forme d'une masse rouge, cassante, insoluble dans l'eau, soluble en rouge cerise dans l'alcool, l'éther et le chloroforme, décomposable par les acides minéraux.

Pigment de Giacosa. — L'urine normale est précipitée par l'acétate de plomb, filtrée, privée de plomb par H^2S et, après ébullition et refroidissement, additionnée de presque son volume d'acide chlorhydrique. Le mélange devenu rose est agité avec de l'alcool amylique. Celui-ci s'empare peu à peu d'une matière rouge rubis. On enlève l'acide en agitant la solution avec de l'eau et l'on distille l'alcool amylique. Le résidu lavé à l'eau ammoniacale, puis à l'eau pure, est séché et repris par l'éther. L'évaporation de la solution éthérée laisse une substance brune qui finit par cristalliser dans le vide. Elle fond à 100°-120° en perdant un peu d'alcool amylique. Ses solutions dans l'éther ou l'alcool n'offrent pas de bandes d'absorption. Ce pigment donne 0,45 pour 100 de cendres presque entièrement formées d'oxyde ferrique.

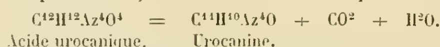
Scatol et acide scatoxylsulfurique $C^9H^9AzSO^4$. — On sait qu'à côté de l'indol les excréments contiennent son homologue supérieur le scatol C^9H^9Az (*Cours de Chimie*, t. II, p. 660). L'éther sulfurique acide de son dérivé oxygéné, l'acide *scatoxylsulfurique*, se retrouve dans les urines; il a la même origine intestinale que l'acide indoxylsulfurique. Administré aux animaux, le scatol passe à l'état d'acide scatoxylsulfurique.

L'oxydation du scatol et de l'acide scatoxylsulfurique fournit les diverses variétés de pigments urinaires dont nous venons de parler.

Acide kynurénique $C^{10}H^7Az^2O + H^2O$. — Il est bon de signaler cet acide en passant, quoiqu'il n'ait été rencontré que dans les urines du chien. On en connaît aujourd'hui la constitution et l'origine (p. 250). On rappelle que l'acide kynurénique est un des acides oxyquinoléinecarboniques.

M. Marchal a trouvé dans les urines des crustacés un acide oxycarbopyridique qui lui correspond [1].

[1] **Acide urocanique**, $C^{12}H^{12}Az^4O^4 + H^2O$. Jaffé l'a rencontré accidentellement dans l'urine d'un chien; on peut l'extraire comme l'acide kynurénique. Il cristallise en longues aiguilles incolores. Il se dissout assez facilement dans l'eau bouillante. Il s'unit à la fois aux acides et aux bases. Sous l'influence des alcalis, il fond à 212°. Il se dédouble en acide carbonique et en une base peu connue, l'*urocanine*, suivant l'équation :



$$\underset{\text{Acide urocanique.}}{C^{12}H^{12}Az^4O^4} = \underset{\text{Urocanine.}}{C^{11}H^{10}Az^4O} + CO^2 + H^2O.$$

Sa constitution a donc quelque analogie avec celle de l'acide kynurénique.

CINQUANTIÈME LEÇON

AUTRES MATIÈRES ORGANIQUES URINAIRES AZOTÉES. — SUBSTANCES NON AZOTÉES. SELS MINÉRAUX.

MATIÈRES AZOTÉES OU SULFURÉES DIVERSES DES URINES NORMALES

Albumines urinaires. — On peut, dans quelques cas, trouver dans les urines normales, ou presque normales, une très faible quantité d'albumine. Leube, en examinant 119 jeunes soldats bien portants, soumis le matin à une marche fatigante, en a trouvé 4 sur 100 légèrement albuminuriques avant la marche et 16 sur 100 après ; le soir l'albumine avait disparu chez tous. Fürbringer sur 61 enfants de 3 à 6 ans pris dans une école, a trouvé 11 fois leurs urines albumineuses le matin. On ne connaît pas la cause de ces albuminuries passagères. On a invoqué l'influence des affections morales ou nerveuses, la fatigue et surtout les refroidissements, les bains froids. On trouve aussi fréquemment dans l'urine une substance du groupe des nucléoalbumines.

Corps azoté de Baumstark. — On a signalé dans l'urine la présence d'un corps répondant à la formule $C^4H^4AzO^2$. Il s'obtient de la façon suivante : On évapore 40 litres d'urine à consistance de sirop et on les précipite par l'alcool absolu, le résidu de l'évaporation de ce dissolvant est agité avec de l'éther qui enlève l'acide hippurique ; on dissout le résidu et précipite ensuite par l'acétate de plomb ammoniacal ; le dépôt plombique est décomposé par H^2S et la liqueur est, après ébullition, filtrée et évaporée. L'alcool enlève un peu d'urée à l'extrait et laisse une substance insoluble qu'on peut faire cristalliser dans l'eau chaude. Elle répond à la formule $C^4H^4AzO^2$. Ce corps s'unit aux acides et non aux bases, précipite par le nitrate mercurique, et donne de l'acide sarcolactique par l'acide nitreux.

Ferments de l'urine. — La présence de ferments solubles a été constatée dans l'urine. A. Béchamp, Cohnheim, Grützner ont extrait de l'urine normale un ferment apte à saccharifier l'amidon (*néphrozymase* de Béchamp). Ce dernier auteur l'extrait en précipitant l'urine par l'alcool. Grützner emploie un procédé préférable : se fondant sur la propriété que possède la fibrine de fixer comme une teinture les ferments solubles, il plonge dans l'urine des flocons de fibrine fraîche, les en retire après quelques heures, les lave à l'eau, et les plonge dans une liqueur d'amidon qu'ils saccharifient.

La présence constante de ce ferment dans l'urine de l'homme en quantité plus ou moins grande a été établie par les recherches d'Holovtschiner, de Gehrig, d'Hoffmann, de Grützner. D'après ces auteurs, l'urine serait particulièrement riche en ferment saccharifiant quatre ou cinq heures après le repas, et pauvre au moment même du repas.

L'urine normale contient de la pepsine d'après Sahli, Gehrig, Hoffmann, Léo, etc. Pour la mettre en évidence, Sahli plonge dans l'urine quelques flocons de fibrine fraîche ; après plusieurs heures, il les en retire, les lave à l'eau, et les met en digestion à 40° avec de l'eau acidulée de 2 pour 100 d'acide chlorhydrique : cette fibrine ne tarde pas à être dissoute et peptonisée. L'urine du matin est la plus riche en pepsine ; l'urine émise quelques heures après le repas est la plus pauvre.

La caséase a été reconnue dans l'urine par Holovtschiner, Helwes, Boas, Grützner, etc. ; sa quantité est toujours petite ; ses variations ne semblent pas soumises à des lois régulières comme celles de la pepsine et de la diastase saccharifiante.

L'urine ne contient pas de trypsine ainsi que l'ont établi les recherches de Kühne, Léo, Hoffmann, Grützner, Stadelmann, Neumeister, Arthus et Huber.

Corps sulfurés organiques divers. — Outre les corps sulfurés minéraux et les acides *indoxylsulfuriques* et *scatoxylsulfuriques* dont nous avons parlé, l'urine contient encore plusieurs autres acides de même nature et des corps sulfurés neutres dont on va dire quelques mots.

Acides phénols-sulfuriques. — Nous avons vu que les acides phénol- et crésol-sulfuriques ont été découverts dans les urines par Baumann en 1876, et qu'il les a identifiés avec les anciens acides taurvliques et damaluriques de Staedeler. Ces acides sont plus abondants chez les herbivores que chez les carnivores. Ils proviennent en partie, des phénols alimentaires ou des substances qui peuvent leur donner naissance, comme la tyrosine, en partie de ceux qui, produits dans l'intestin, sont résorbés et passent dans le sang. L'acide sulfurique uni aux phénols forme à peu près la 10e partie de l'acide sulfurique urinaire total.

C'est surtout du paracrésolsulfate de potassium qui se rencontre dans les urines, avec très peu d'ortho- et de méta-crésolsulfate.

Après l'ingestion du phénol ou du crésol, on trouve dans les urines non seulement les phénols-sulfates correspondants, mais aussi la pyrocatéchine et l'hydroquinone en partie unies à l'acide sulfurique à la façon des autres phénols. On rencontre même à côté de ces corps un peu d'acide protocatéchique.

D'après Munk, un homme adulte excrète ainsi journellement de 5 à 17 milligrammes de phénol; suivant Brieger, de 30 à 280 milligrammes.

Acide sulfocyanhydrique. — Gschleiden, puis Munk, ont pu extraire des urines normales près de 10 milligrammes d'acide sulfocyanhydrique à l'état de sel de plomb. Gschleiden admet que les urines normales contiennent 3 milligrammes par litre de sulfocyanure de potassium. Pour le rechercher, on précipite les urines par la baryte, on filtre, on évapore, et reprend le résidu par l'alcool. L'extrait alcoolique distillé est traité par l'acétate de plomb qui précipite l'acide sulfocyanhydrique.

Corps sulfurés neutres des urines. — Lorsqu'on a décomposé les acides phénol-sulfurique et crésol-sulfurique de l'urine en la faisant bouillir avec un acide minéral étendu, si l'on ajoute à la liqueur du chlorure de baryum et qu'on filtre, il n'y reste plus trace de sulfates ni d'acides sulfoconjugués. On peut alors observer que l'urine contient encore du soufre sous forme de corps organique : en effet, si l'on évapore et calcine avec du nitrate de potasse l'extrait urinaire ainsi obtenu, le produit de cette calcination, repris par l'eau acidulée, précipite de nouveau très sensiblement le chlorure de baryum. A l'état normal, Salkowski estime à environ 16 ou 17 pour 100 du soufre total le *soufre neutre* des urines (cystine, taurine, sulfocyanures, etc.). Lépine et Flavard ont obtenu des résultats analogues [1]. Chez les chiens nourris de viande, le rapport du soufre neutre au soufre acide est : : 1 : 2 au lieu de 1 : 3 ou 1 : 4 que l'on a pour une alimentation moyenne.

Dans ces corps organiques sulfurés neutres, le soufre paraît se trouver sous deux états : en effet, après qu'on a privé les urines de sulfates, on remarque qu'une partie du soufre s'oxyde facilement par l'eau de brome ou par un mélange de chlorate de potasse et d'acide chlorhydrique. Une autre ne s'oxyde ainsi que très difficilement, comme le ferait le soufre de la taurine. Cette seconde portion semble être originaire du foie.

Matières extractives urinaires: — Ptomaïnes. — D'après Voit, le poids de l'azote contenu dans les urines sous une autre forme que celle d'urée peut s'élever à près de 12 grammes par jour. On peut penser que ce chiffre doit être fortement réduit lorsque l'alimentation est normale et non excessive, mais il n'en est pas moins certain qu'une certaine quantité de substances organiques azotées filtrent par les reins sans passer à l'état d'urée ni de corps cristallisables tels que les acides urique et hippurique, ou la créatinine. On donne à ces corps peu connus le nom de *matières extractives*.

Ces substances ont été examinées à deux reprises différentes dans

[1] *Rev. de méd.*, 1881, p. 27.

mon laboratoire, en 1878 par M. G. Pouchet, en 1890 par Mme Eliacheff. M. G. Pouchet sépare par les méthodes classiques tous les corps cristallisables des urines (précipitation successive par BaO^2H^2,aq, acétate de cuivre, alcool, acide oxalique, dialyse, etc.); après séparation de tous les composés connus ainsi que des réactifs ajoutés, il obtient une masse sirupeuse, incristallisable, fluorescente en vert, colorée en brun rougeâtre clair, qui ne précipite que par le sous-acétate de plomb et les nitrates mercureux et mercurique. Cette substance répond à l'état brut à peu près à la formule d'une leucéine $C^nH^{2n-1}AzO^2$. Elle est très vénéneuse et détermine, lorsqu'on l'injecte aux animaux, une paralysie rapidement mortelle.

Mme Eliacheff a procédé autrement. Les urines *normales* sont soumises à la dialyse continue durant le froid de l'hiver et après addition de quelques gouttes de sulfure de carbone pour enrayer toute putréfaction. Quand il ne passe plus ni sel marin, ni urée, on sépare le produit non dialysable. 42 litres d'urine en ont fourni 5gr,8 à l'état sec, soit 0gr,138 par litre. Cet extrait forme une masse vitreuse, dure, colorée en brun, très soluble dans l'eau, hygrométrique, acide. Son pouvoir réducteur est très prononcé. Le réactif de Bouchardat ($IK + I^2$) ne trouble pas ses solutions. Cette substance réduit le chlorure de platine. Elle contient une trace de sels minéraux. L'analyse centésimale a donné C = 60,75; H = 9,37; Az = 10,94; O = 12,54; Ph = 3,00; S = 3,40 pour 100. Si l'on fait abstraction du phosphore et du soufre, cette composition conduirait à la formule brute $C^{15}H^{24}Az^2O^2$; ou, si l'on en tient compte, à $C^{52}H^{96}Az^8O^8PS$. Injecté aux animaux, ce produit est toxique : on observe du myosis au début, des troubles de la sensibilité; à la fin, abolition de toute motilité, mydriase, mort avec congestion pulmonaire, ecchymoses, cœur en diastole [1].

Suivant Adduco [2], on peut extraire par l'éther des urines normales, après le repos ou le sommeil, mais surtout après la fatigue, une base très toxique qui n'est pas la choline. Elle provoque chez les animaux des phénomènes d'excitation suivis de dépression.

Des ptomaïnes existent dans les urines normales en très faible proportion. On peut les retrouver par les méthodes que j'ai données ailleurs.

Toxicité urinaire. — Lorsqu'on injecte de l'urine dans les veines, on détermine la mort de l'animal avec des phénomènes manifestement toxiques (convulsions, hypothermie, myosis, etc.). La propriété des urines de produire le myosis disparaît rapidement à 100°.

Il ne paraît pas y avoir de relations certaines entre la toxicité des

(1) *Soc. de biolog.*, 16 mai 1891.
(2) *Arch. ital. biolog.*, IX, 203 et X, I.

urines et l'intensité des putréfactions intestinales ou l'excès d'urochrome urinaire (*Mairet*). Les quantités d'albuminoïdes ingérés n'augmentent pas cette toxicité; un régime de lait et d'hydrates de carbone la diminue. L'excès des aliments et l'alcool l'augmentent, aussi bien que le régime lacté absolu. L'anémie musculaire n'accroît la toxicité que lorsqu'elle est poussée jusqu'à la fatigue.

D'après Bouchard et Charrin, la toxicité des urines est représentée pour trois quarts par leurs sels de potasse, et pour un quart par leurs matières organiques. Les substances colorantes sont de beaucoup les plus actives (*Mairet*). Après elles viennent les matières extractives, parmi lesquelles il faut compter d'une part les bases ou ptomaïnes urinaires, de l'autre les substances non dialysables ou difficilement dialysables et ces corps azotés mal connus qui agissent à la façon du curare ([1]).

CORPS ORGANIQUES URINAIRES NON AZOTÉS

Acides aromatiques. — Les *acides benzoïque*, *paroxyphénylacétique* et *hydroparacoumarique* se rencontrent à l'état de traces dans les urines normales.

L'*acide benzoïque* $C^6H^5 \cdot CO^2H$ peut exister dans les urines fraîches indépendamment de celui qui provient de l'acide hippurique. L'*acide paroxyphénylacétique* $C^6H^4 \begin{matrix} \diagup OH \\ CH^2-CO^2H \end{matrix}$, et l'*acide hydroparacoumarique* $C^6H^4 \begin{matrix} OH \\ CH^2-CH^2-CO^2H \end{matrix}$ s'y trouvent aussi en minime proportion en partie libres, en partie unis à l'acide sulfurique, comme dans le sulfate $C^6H^4 \begin{matrix} \diagup O \cdot SO^3K \\ \diagdown CH^2-CO^2H \end{matrix}$. Ces acides se séparent en agitant avec de l'éther le résidu acidifié des urines concentrées; Baumann en a retiré environ 10 millig. par litre. La portion qui est unie à l'acide sulfurique ne s'extrait par l'éther qu'après qu'on l'a chauffée avec de l'acide chlorhydrique qui dédouble d'abord l'acide sulfoconjugué.

Acides non aromatiques. — On a signalé encore dans les urines normales les *acides oxalique*, *succinique*, *lactique*, *phosphoglycérique* et divers *acides gras*.

L'*acide oxalique* se trouve, en faible proportion, dans presque toutes les urines sous forme d'oxalate de chaux dissous grâce à l'acidité de la liqueur. Sa quantité peut varier depuis des traces jusqu'à 0gr,020 par litre. Il peut manquer tout à fait. Il est plus abondant dans les urines des chevaux et des porcs.

([1]) Voir Bouchard, *Soc. de biolog.*, 6 décembre 1884. Voir aussi sur l'influence du travail et du sommeil, sur la toxicité des urines, le même auteur, *Compt. rend.*, CII, 1127. — Lépine et Aubert, *ibid.*, CI, 90. — Voir aussi sur ce sujet les TOXINES MICROBIENNES ET ANIMALES de A. Gautier, p. 290.

L'acide oxalique a trois origines : 1° Il dérive de l'oxydation des tissus, et paraît avoir avec l'acide urique des relations certaines ; 2° L'oxydation incomplète des corps gras, des sucres, de l'amidon, des acides tartrique, malique, etc., donne aussi de l'acide oxalique ; 3° Il provient enfin des oxalates acides (ou des substances aptes à les fournir facilement) qui se trouvent dans certains de nos aliments (oseille, betteraves, asperges, choux, épinards, rhubarbe, tomates et surtout chocolat) [1].

L'*acide succinique* se rencontre en faible quantité dans les urines, surtout après qu'on a mangé des aliments riches en acide malique, des fruits, des légumes. Il existe d'après Meisner, mais non constamment, dans les urines des chiens nourris de viande et de graisses (*Salkowsky*). L'acide succinique qu'on ingère ne reparaît pas dans les urines (*Longo*).

L'*acide lactique* n'est pas un élément constant des urines normales. On a prétendu qu'on l'y rencontrait après un exercice musculaire suivi de fatigue ; mais Salkowsky a mis ce fait en doute.

Les *acides gras* qu'on peut extraire des urines sont les acides propionique, valérique, caproïque et surtout butyrique. On les isole par distillation. Suivant Neubauer et Loebisch, ils seraient quelquefois accompagnés d'acides acétique et formique. Il est probable qu'ils proviennent, mais en partie seulement, d'une résorption intestinale. On les rencontre dans la destruction bactérienne des albuminoïdes.

L'*acide phosphoglycérique* paraît exister aussi dans les urines à l'état de traces (*Sotnichewky*). Il a sans doute pour origine les lécithines et nucléines du tissu nerveux et du sang.

Glycose ; alcool ; acétone ; acide glycuronique et autres matières réductrices. — Suivant Abelès et Pavy il y aurait de 10 à 50 milligrammes de glycose par litre d'urine normale. A côté

(1) Les relations de l'acide oxalique avec l'acide urique sont assez étroites pour que de minimes quantités d'oxalates reçus par les aliments (par exemple par le café et le chocolat) augmentent aussitôt la quantité d'acide urique excrétée. Voici, à cet égard, un petit tableau des quantités d'acide oxalique contenues dans 1 *kilogramme* de divers aliments les plus usuels calculés à l'état frais :

Thé noir	$3^{gr}75$	Pommes de terre	$0^{gr}05$	Pruneaux	$0^{gr}12$
Infusion de thé	2,06	Farine de froment	0,00	Prunes	0,07
Cacao en poudre	4,50	Farine de sarrasin	0,17	Framboises	0,06
Chocolat	0,90	Farine de seigle	0,00	Oranges	0,03
Poivre pur	3,25	Lentilles	0,00	Citron	0,03
Café	0,13	Pois	0,00	Fraises	0,01
Oseille . . . . $2^{gr}74$ à	3,63	Son de blé	0,85	Pommes	traces
Épinards . . . . $1^{gr}91$ à	3,17	Chicorée	0,10	Raisin	0,00
Rhubarbe en branche	2,47	Escarole	0,02	Vin rouge	0,00
Choux de Bruxelles	0,02	Mâche	0,02	Bière	douteux
Choux-fleurs	0,00	Cresson	traces	Poires, abricots, pêches, figues, melons	traces
Betteraves	0,39	Laitue	0,00	Quinquina jaune	douteux
Haricots verts. . $0^{gr}06$ à	0,21	Tomates . . . $0^{gr}002$ à	0,05	Lait	0,00
Haricots blancs	0,31	Carottes	0,03		
Fèves de marais	0,16	Groseilles en grappes	0,13		

de ce corps, on rencontre des substances mal connues qui réduisent aussi le réactif cupropotassique; elles équivalent à environ $0^{gr},4$ de sucre réducteur par litre. Leurs solutions bouillies avec la liqueur de Fehling la décolorent, mais l'oxydule formé reste en dissolution et ne se précipite pas. La fermentation alcoolique de ces urines n'annule pas leur pouvoir réducteur. Les substances auxquelles ce pouvoir est dû ne sont donc pas la glycose. Ces urines précipitent par l'acétate et le sous-acétate de plomb, et très imparfaitement par la baryte; l'extrait sirupeux de ces urines traité par les oxydants fournit de l'acétone. Tous ces faits ont fait penser à Flükiger qu'il s'agirait de l'acide glycuronique.

L'*acide glycuronique* $C^6H^{10}O^7$ ne se rencontre qu'à l'état de traces dans les urines ordinaires, mais il peut apparaître tout à coup sous des influences mal déterminées, telles qu'excès du travail ou de coït, imminence du diabète, etc. Il se produit aussi chaque fois qu'on administre aux malades du chloral et du chloroforme à dose narcotique, du camphre, du curare, de la nitrobenzine ou du nitrotoluène.

Nous avons donné sur ce corps les détails nécessaires (p. 253).

Suivant Hoppe-Seyler, on trouverait toujours une très minime quantité d'inosite dans les urines normales.

Un adulte excréterait par les reins environ 1 cen-tigramme d'acétone en 24 heures (*Jacksch*).

A. Béchamp, puis Minkowski, ont extrait une trace d'alcool des urines normales. Lieben en a retiré 1 gramme des urines de 24 heures d'un homme qui avait bu 1430 grammes de vin rouge.

MATIÈRES MINÉRALES DES URINES NORMALES

Une partie des sels urinaires provient de nos aliments, une autre provient de la désassimilation des tissus.

Nous éliminons journellement par les urines de 9 à 22 grammes de matières minérales formées de chlorure de sodium, sel qui prédomine, de sulfates et phosphates alcalins, de sulfates terreux, d'un peu d'ammoniaque, d'acide silicique, de fer.

Chlore; Sel marin. — La majeure partie du chlore des urines est unie à la soude à l'état de sel marin. L'ensemble des bases, la soude exceptée, suffirait à peine à saturer le tiers du chlore des urines. Celles des 24 heures contiennent de 9 à 14 grammes de chlorure de sodium. Cette quantité augmente ou diminue si nos aliments sont plus ou moins salés, de telle façon que le sang conserve toujours à peu près sa teneur normale en sel marin. Les boissons, l'activité musculaire, augmentent la proportion des chlorures urinaires; le repos, le som-

meil, la diminuent. L'élimination du sel marin passe par un maximum dans l'après-midi et un minimum dans la nuit.

Acide sulfurique. — Les urines contiennent cet acide d'une part à l'état de sulfates, de l'autre, à l'état de phénols-sulfates acides. Ces derniers représentent la 10e partie de la totalité de l'acide sulfurique.

L'élimination maximum de l'acide sulfurique a lieu dans l'après-midi : elle diminue la nuit; le minimum se produit le matin.

Nous excrétons en 24 heures, par les reins, de $1^{gr},5$ à $2^{gr},5$ d'acide sulfurique calculé en acide anhydride (SO^3). Cette quantité augmente avec un régime azoté, par l'usage du soufre, des eaux sulfatées, des sulfures, sous l'influence de l'exercice musculaire. D'après Künckel, 60 à 70 pour 100 du soufre des aliments reparaissent dans les urines sous forme d'acide sulfurique; 30 à 40 pour 100 restent dans les fèces.

Une partie des sulfates de l'urine peut provenir de ceux qui préexistaient dans les aliments. Mais une autre dérive de la désassimilation des substances protéiques. Le soufre de ces substances passe, par oxydation à l'état d'acide sulfurique qui est neutralisé au fur et à mesure par les alcalis de l'organisme [1].

Acide phosphorique. — Nous excrétons par les urines des 24 heures de 2 gr. à $3^{gr},5$ d'acide phosphorique (P^2O^5), en moyenne $2^{gr},5$. Mais cette quantité peut augmenter beaucoup, par exemple à la suite d'excès d'aliments animaux. L'excrétion de l'acide phosphorique subit des variations horaires parallèles à celles de l'acide sulfurique : le minimum se produit le matin. On admet que les deux tiers (de 66 à 72 pour 100) de l'acide phosphorique se trouvent dans les urines à l'état de phosphates acides alcalins (PO^4NaH^2 avec très peu de PO^4KH^2) et qu'un tiers environ (28 à 34 pour 100) est uni à la chaux et à la magnésie dans la proportion de 67 environ pour 100 de phosphate magnésien contre 33 de phosphate de chaux $PO^5CaH,2H^2O$. Une faible partie s'élimine chez les omnivores, à l'état de phosphate d'ammoniaque et de créatinine.

75 pour 100 de l'acide phosphorique et du phosphore ingérés avec les aliments se retrouvent dans les urines, le reste passe dans les fèces.

Une nourriture très animalisée, l'exercice musculaire, les carbonates alcalins, le vin, la bière, les substances excitantes, augmentent l'élimination de l'acide phosphorique. Elle diminue au contraire par une alimentation riche en graisses ou en alcool. Le rapport normal de l'acide

(1) Il en résulterait un appauvrissement progressif de l'organisme en alcalis, si les carbonates de l'alimentation végétale ne venaient réparer ces pertes chez les herbivores, et si de l'ammoniaque ne prenait naissance aux dépens des substances protéiques chez les carnivores : ces derniers éliminent en effet la majeure partie de leur acide sulfurique à l'état de sulfate d'ammoniaque.

phosphorique à l'azote éliminé par les urines est de 18 : 100. Les jeunes enfants, les femmes enceintes, perdent moins de phosphates. L'adulte, vers 30 ans, rejette par ses urines le maximum d'acide phosphorique.

La nuit, on excrète par heure environ 1/9e de moins de phosphates que le jour. Le maximum de l'excrétion a lieu le soir, le minimum à midi.

Le travail musculaire accroîtrait les phosphates éliminés, suivant Lehmann et Mosler; il n'influerait pas sur leur élimination, d'après Pettenkoffer et Voit, Byasson, North.

Il n'est nullement démontré que le travail cérébral élève la proportion totale des phosphates urinaires. Il semble que, dans les cas où l'on a cru remarquer cette augmentation, elle serait due à l'excès d'alimentation.

Si l'on fait bouillir une urine neutre ou très faiblement acide, il s'y produit un précipité amorphe qu'on confond quelquefois avec de l'albumine, mais qui se dissout dans quelques gouttes d'acide acétique : il est formé du phosphate calcique, $PO^4CaH + 2H^2O$.

Acide silicique — Acide carbonique. — L'urine contient environ 3 milligrammes d'acide silicique par litre.

Quand après avoir extrait par le vide tous les gaz des urines, on les acidifie par un acide libre, on extrait encore l'acide carbonique qui était combiné à l'état de carbonates. Cet acide carbonique *combiné* est plus abondant dans l'urine des herbivores.

Les urines riches en carbonates sont ou deviennent nuageuses.

Acide nitrique et nitreux. — Acide hyposulfureux. — Peroxyde d'hydrogène. — Schönbein signala les deux acides nitrique et nitreux dans les urines normales et démontra : 1° qu'ils proviennent de l'alimentation et des eaux potables qui très souvent sont nitratées; 2° que l'acide nitreux, quoiqu'il puisse se produire par réduction des nitrates, peut se trouver dans les urines les plus fraîches. Röhmann a confirmé ces observations.

On a signalé une faible proportion d'acide hyposulfureux dans les urines de chat et de chien, et une trace de peroxyde d'hydrogène dans l'urine normale fraîchement émise (*Schönbein*).

Potasse et soude. — Ammoniaque. — Ces bases sont unies aux précédents acides. Chez l'homme en santé, on admet que la quantité calculée d'anhydride sodique, Na^2O, des urines s'élève de 5 à 7 grammes par jour. La potasse K^2O varie de 2 à 4 grammes seulement. Du reste, ces rapports se modifient beaucoup d'un individu à l'autre suivant la teneur des aliments en sodium et potassium, et suivant les conditions normales ou anormales des habitudes et de la santé.

A l'état ordinaire, l'urine contient, chez l'homme adulte et par 24 heures, $0^{gr},6$ d'ammoniaque sous forme de sels divers; cette quan-

tité oscille de $0^{gr},3$ à $1^{gr},3$. Elle s'enrichit en ammoniaque par le régime animal ($0^{gr},88$ par jour en moyenne). Nous avons dit que chez les carnivores qui ne reçoivent pas de sels de potasse ou de soude aptes à se transformer en carbonates, l'acide urique qui tend à acidifier le sang est éliminé grâce à la production d'ammoniaque en excès. Le régime végétal fait tomber cette quantité à $0^{gr},40$ par 24 heures.

L'ingestion des acides libres augmente les quantités d'ammoniaque et d'alcalis fixes excrétés par les urines. Si l'on ajoute aux aliments du carbonate d'ammoniaque, ou des sels ammoniacaux *à acides organiques*, on accroît proportionnellement la sécrétion de l'urée chez les mammifères, de l'acide urique chez les oiseaux; mais la proportion de sels ammoniacaux urinaires ne varie pas sensiblement.

Fer et autres métaux. — Le fer existe dans les urines à l'état de traces : Magnier de la Source opérant avec grand soin, dans mon laboratoire, en a dosé de $0^{gr},003$ à $0^{gr},011$ par litre. Encore cet élément n'est-il pas sensible aux réactifs ordinaires des sels de fer et se précipite-t-il par l'acétate de plomb. L'ingestion des sels ferreux ou ferriques ne fait apparaître dans les urines que des quantités très minimes de ces sels.

On a signalé dans les urines des traces de manganèse, de cuivre dans quelques cas spéciaux (ouvriers chaudronniers), des indices de cœsium, de rubidium, de lithium, etc., et de minimes proportions de fluor.

Gaz des urines. — L'urine renferme, à l'état de dissolution ou faiblement combinés, des gaz qu'on peut extraire par la pompe à mercure. Ils se composent d'acide carbonique, toujours prépondérant, d'azote et d'oxygène. Le volume réuni de ces deux derniers gaz est généralement inférieur au centième du volume de l'urine.

Voici quelques nombres donnés par Planer :

	Pour 100 centimètres cubes d'urine.			
	Quantité de gaz totale	Oxygène	Azote	Acide carbonique
Urine rendue 14 h. après le repas . .	$92^{cc}4$	$0^{cc}2$	$8^{cc}0$	$44^{cc}1$
— — 2 h. après le dîner . .	108,0	0,5	7,8	99,6
— — après ingestion de 12 gr. de crème de tartre. .	136,7	0,8	10,9	125,0

La proportion d'acide carbonique des urines augmente avec l'activité de la circulation et de la respiration, ainsi que chez les fiévreux.

CINQUANTE ET UNIÈME LEÇON

URINES PATHOLOGIQUES. — VARIATIONS DES PRINCIPES URINAIRES NORMAUX.

Quoique dans cet Ouvrage nous n'étudiions généralement avec détail que les phénomènes de la vie normale, l'importance de l'examen des urines dans l'état de maladie est telle que nous ferons ici exception à notre règle habituelle, et que nous traiterons des urines pathologiques dans les deux Leçons suivantes.

VARIATIONS ANORMALES DE QUELQUES-UNS DES CARACTÈRES DE L'URINE

Quantité. — La quantité des urines est très variable dans les maladies : dans le diabète sucré, l'azoturie, le diabète insipide, la polyurie, leur volume peut s'élever à 6 et 8 litres, et plus, par jour. Il s'abaisse au contraire à quelques centimètres cubes dans l'oligurie et l'anurie.

Dans les maladies chroniques ou aiguës, la diminution du volume des urines coïncide généralement avec l'aggravation de la maladie. Il en est ainsi chez les cardiaques, les brightiques, les fiévreux. Au moment de la défervescence, au contraire, et durant la convalescence, les urines s'écoulent abondamment. Les purgatifs énergiques, la diarrhée, etc., peuvent diminuer et supprimer même le flux urinaire. Chez les hystériques et les nerveux, les urines sont souvent réduites à un faible volume jusqu'à la fin de la crise; elles se produisent alors avec abondance.

Couleur. — L'urine est presque décolorée dans quelques maladies, les états nerveux en général, l'hystérie, le diabète insipide, certaines albuminuries. Sa couleur varie du jaune foncé au rouge brun dans les maladies fébriles aiguës. Elle devient rougeâtre ou rouge, brune ou brun noirâtre dans l'hémoglobinurie et lorsqu'il y a de petites hémorrhagies rénales; jaune verdâtre ou vert brunâtre dans la jaunisse; vert sale ou bleue dans le choléra, le typhus; laiteuse dans la chylurie, etc. Nous donnerons un peu plus loin des renseignements plus complets sur la couleur des urines en parlant de leurs pigments anormaux.

Acidité. — Dans presque toutes les maladies aiguës ou chroniques, l'acidité des urines est diminuée, sauf dans le diabète, le rachitisme, l'ostéomalacie. Au cours de quelques autres maladies chroniques, et pendant la convalescence des maladies aiguës, elles peuvent devenir alcalines. Dans les maladies des reins, de la vessie, cette alcalinité est due à l'ammoniaque.

Densité. — A l'état morbide la densité des urines est très variable. Elle augmente généralement dans les maladies pyrétiques et le diabète. Elle diminue dans la polyurie simple. Ce signe ne saurait avoir par lui-même de valeur bien formelle.

Odeur. — L'odeur ammoniacale des urines indique la transformation de l'urée en carbonate d'ammoniaque et la putréfaction. Ce changement arrive, même dans la vessie, dans les cas de cystite, lorsqu'il y a du pus. Dans le diabète, l'urine sent l'acétone. Les urines des cystinuriques émettent l'odeur de fleurs d'églantier (*ptomaïnes*).

VARIATIONS DES PRINCIPES NORMAUX DES URINES AU COURS DES MALADIES

Variations de l'urée. — En règle générale, dans les maladies aiguës fébriles, la quantité d'urée éliminée en 24 heures suit les oscillations du thermomètre et monte ou descend avec lui, sauf dans les cas très graves, alors que se préparent les phénomènes ultimes de l'agonie. Pendant la fièvre, la quantité d'urée éliminée peut dépasser la moyenne; dans les maladies franchement aiguës, comme la pneumonie inflammatoire, l'urée excrétée en 24 h. par des patients à la diète peut s'élever à 40 ou 50 et même 75 grammes. L'augmentation de l'urée précède l'apparition de la fièvre soit dans la fièvre intermittente, soit dans l'accès de fièvre hectique de la phtisie.

Si à la fièvre viennent s'ajouter des états congestifs du rein ou du tissu hépatique, ou si le parenchyme rénal est déjà malade, l'urée peut ne pas augmenter sensiblement; elle peut même diminuer beaucoup dans l'atrophie aiguë du foie.

L'excès d'urée se rencontre au cours de deux maladies sans fièvre : le diabète et la polyphagie ou azoturie non sucrée. Il est en rapport avec l'activité de la dénutrition dans ces deux affections. Lorsque le malade arrive à l'état cachectique, l'excès d'urée disparaît généralement. Dans toutes les autres maladies chroniques, la production de l'urée est diminuée. Cette diminution a pour cause : 1° l'amoindrissement presque constant de l'alimentation chez les malades; 2° l'absorption et l'assimilation difficile des aliments; 3° l'arrêt dans les échanges nutritifs; 4° l'aglobulie (anémies, cachexies, cancer); 5° la lente filtration de l'urée à travers les reins ou sa difficile production dans le foie (ictère, cirrhose, empoisonnements, etc.). Dans les cachexies, et chez les malades atteints de cancer, mais seulement dans la période de dénutrition, le taux de l'urée tombe à 10 et même à 4 gr. par jour.

Diverses substances injectées dans le sang, ou absorbées comme médicaments, agissent sur l'excrétion de l'urée. Celle-ci, introduite directe-

ment dans le sang apparaît rapidement et augmente dans les urines durant quelques heures, sans toutefois que l'urée excrétée soit accrue de la totalité de celle qui a été injectée ou absorbée.

L'usage du café fait baisser la quantité d'urée éliminée et augmente l'azote des matières fécales.

La quinine provoque une hypersécrétion d'urée, l'augmentation est très sensible pendant les huit premières heures et se prolonge jusqu'au lendemain.

La glycérine diminue au contraire la sécrétion de l'urée. On constate encore un ralentissement considérable de l'urée, presque un arrêt complet, dans l'empoisonnement par l'acide oxalique. La guérison s'annonce par le retour des urines et une véritable décharge d'urée.

Le benzoate et le salicylate de soude, le borax, les sels de potasse, la pilocarpine, les bicarbonates alcalins, le cubèbe, la cantharidine, etc., augmentent l'excrétion de l'urée. L'éther, la digitale, la coca, l'alcool la diminuent. Ce sont là des indications qui peuvent être utilisées dans divers cas pathologiques.

Variations de l'acide urique. — La quantité d'acide urique s'élève comme celle de l'urée dans toutes les affections fébriles aiguës. Elle croît dans quelques affections chroniques spéciales : la dyspepsie, les maladies du foie, la leucémie à forme splénique, les affections où la peau fonctionne mal, la dyspnée quelle qu'en soit la cause.

Dans la plupart des autres maladies chroniques, la chlorose, l'athrepsie, l'anémie, etc., l'acide urique diminue au contraire. Les urines diabétiques sont souvent très riches en acide urique. Dans le rhumatisme, les maladies du cœur, les fièvres, souvent dans le catarrhe vésical, la leucocytémie, etc., l'acide urique augmente sensiblement. Il diminue au contraire dans l'atrophie aiguë du foie ; dans ce cas il est remplacé dans les urines par l'ammoniaque et l'acide lactique.

Chez les goutteux, les urines sont pauvres en acide urique, ou du moins son taux normal se maintient entre les accès. Toutefois, il semble que l'économie le produit en excès, car il va former alors les concrétions tophacées qui caractérisent cette affection. Il se décharge ensuite abondamment par les reins durant l'accès de goutte compliqué de fièvre.

L'acide urique décroît dans beaucoup de maladies chroniques.

D'après Salomé, l'administration de 1 à 6 gr. de salicylate de soude ne diminue ni n'accroît la sécrétion totale de l'azote urinaire, mais elle fait baisser légèrement l'acide urique. A la dose de 9 à 15 gr. de salicylate, l'acide urique des urines augmente durant une courte période, pour diminuer ensuite très sensiblement les jours suivants.

L'ingestion de caféine, d'iodure de potassium, de sulfate de quinine,

des eaux alcalines ou chlorurées sodiques affaiblit la *production* de l'acide urique.

Variations de la créatinine, de la xanthine, etc. — La créatinine urinaire augmente dans les maladies aiguës fébriles, la fièvre typhoïde, la pneumonie aiguë. Elle diminue au contraire dans les maladies chroniques et surtout cachectiques, dans l'atrophie musculaire progressive, etc. Elle paraît décroître dans certains diabètes, augmenter dans d'autres. Senator a donné pour cette maladie des nombres très variables allant de $0^{gr},231$ à $0^{gr},8$ de créatinine par jour.

La xanthine augmente dans les urines par les bains sulfureux. La sarcine se produit abondamment chez les animaux qu'on affame et chez les leucocytémiques. L'allantoïne, qui n'existe pas dans les urines normales, sinon immédiatement après la naissance, peut y paraître après la diète de viande, ou par l'administration d'acide tannique.

Variations des principes colorants et chromogènes-urobiline fébrile. — L'*urobiline anormale et son chromogène* (p. 565) augmentent très sensiblement dans les urines fébriles. Nous avons déjà remarqué que ces substances paraissent, suivant les cas, passer par divers états successifs d'oxydation (*urolutéine, urorubine, urohématine*, etc.). La matière colorante principale des urines chez les fiévreux a été appelée *urobiline* par Jaffé; mais il ne faut pas confondre cette *urobiline anormale* avec l'*urobiline normale* ou *urochrome*

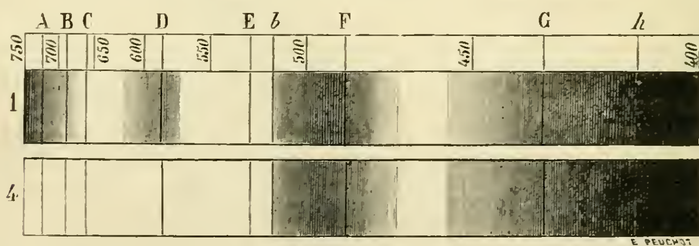


Fig. 82. — Spectres d'absorption.
1, urobiline des urines des fiévreux; — 2, urobiline des urines normales, ou *urochrome*.

(p. 522). L'*urobiline fébrile* (fig. 82-1) donne un spectre composé de 1° deux petites bandes, l'une à gauche de B, l'autre placée sur D ($\lambda = 664$ à 592 et 568 à 552); 2° une autre bande plus large placée sur F, a son maximum avant F ($\lambda = 507$ à 480). Celle-ci se déplace vers le rouge par l'alcalinisation de la liqueur ($\lambda = 517$ à 502) et disparaît par l'ammoniaque, tandis que les deux bandes à droite et à gauche sont remplacées par une seule ($\lambda = 592$ à 564). Ce sont là des caractères qui la distinguent de l'*urobiline ordinaire* dont le spectre (*même figure* 82-4) est fort différent comme on le voit par la figure 82 ci-dessus.

En soumettant l'*urobiline normale* aux agents réducteurs, on la transforme en *urobiline fébrile*.

Dans les affections de l'intestin, l'iléus, l'hystérie, la cystite, l'ostéomalacie, ces pigments sont généralement abondants.

Dans le rhumatisme aigu, la pneumonie, la cirrhose, la péritonite, la péricardite, la méningite, la fièvre typhoïde, la rougeole, la maladie d'Addisson, on trouve dans les urines un pigment que Mac Munn a nommé *urohématoporphyrine* et qui paraît identique à l'*uroruhrohématine* de Baumstark. On la retire des urines morbides par la méthode qui fournit l'urobiline ou l'urochrome. Ses solutions acidules ont un spectre formé de quatre bandes : deux légères à droite et à gauche de D ; une très marquée, juste entre D et E ; enfin, une bande large sur F de Frauenhoffer. Traitées par le chlorure de zinc et l'ammoniaque, ces solutions montrent une belle fluorescence verte. On peut obtenir le même pigment en soumettant l'hématine (mais non la bilirubine) à l'action des réducteurs.

L'*uroérythrine*, qui colore les dépôts rosacés des urines riches en acide urique, donne deux bandes placées avant F. Ce corps est soluble dans l'alcool bouillant ; il verdit par les alcalis.

Si le cours des matières fécales est enrayé, dans la constipation, dans les péritonites, dans le cancer de l'intestin, de l'utérus ou de l'estomac, les maladies de consomption, le cancer du foie, le choléra, les longues suppurations, la maladie d'Addisson, etc., l'acide indoxylsulfurique, ainsi que l'acide scatoxylsulfurique des urines sont fortement accrus. Il en est de même si l'on fait absorber de l'indol aux animaux, ou si l'on exclut les végétaux de l'alimentation. Ces mêmes acides augmentent encore dans les bronchites putrides, la diarrhée cholériforme, le catarrhe intestinal, certaines maladies de reins et de la moelle, la chlorose, l'anémie pernicieuse. Les empoisonnements saturnin et arsenical, l'usage de la noix vomique et de l'essence de térébenthine en élèvent aussi la quantité.

Variations des sulfates et des phénols-sulfates. — Au cours des affections aiguës, l'excrétion des sulfates est tantôt un peu au-dessus (pneumonie, rhumatisme), tantôt au-dessous de la normale (fièvre typhoïde). L'élimination de ces sels suit une courbe à peu près parallèle à celle de l'urée. Le délire et les maladies aiguës du cerveau et de la moelle accroîtraient leur excrétion (*Bence Jones*).

Dans les fièvres paludéennes, la variole, la pneumonie, le rhumatisme, la méningite, la fièvre typhoïde, l'excrétion des phénols-sulfates urinaires diminue. Elle baisse aussi, quoique à un moindre degré, dans la phtisie, la gastrite chronique, la leucémie, l'anémie, la syphilis

(*Brieger*). Elle serait diminuée dans la scarlatine, la diphtérie, l'érysipèle, la pyohémie.

Dès qu'il y a putréfaction intestinale exagérée, péritonite, tuberculose intestinale, maladies de l'estomac avec fermentations plus ou moins putrides, cystite purulente, abcès putrides, la quantité des phénols-sulfates augmente dans les urines (*G. Hoppe-Seyler*; *Haldane*). La fièvre typhoïde, ni la constipation, ne produisent le même résultat.

Variations des oxalates et succinates. — Les oxalates urinaires sont souvent en excès chez les personnes affaiblies, anémiées, nerveuses qui font peu d'exercice; chez celles où l'on peut constater un ralentissement de la nutrition (*Beneke*; *Bouchard*); chez les individus surmenés, dyspeptiques, emphysémateux; chez ceux qui ont une affection pulmonaire chronique; chez les ictériques et les spermatorrhéiques. D'ailleurs, la moindre fièvre, le moindre trouble respiratoire ou des fonctions de la peau et de l'estomac augmente l'acide oxalique des urines.

L'abus de beaucoup de végétaux acides (épinards, oseille, rhubarbe, haricots verts, pois-chiches surtout), des vins mousseux, du café, du chocolat, provoque un dépôt d'oxalates urinaires. L'accroissement de l'acide urique est le plus souvent accompagné d'un augment parallèle d'acide oxalique. Meisner a signalé quelquefois la présence de l'acide succinique dans les urines, particulièrement après l'usage des asperges.

L'augmentation de l'acide oxalique des urines ne peut se déduire de l'abondance plus ou moins grande du dépôt cristallin d'oxalate de chaux qui s'y forme, dépôt qui est surtout en corrélation avec l'état plus ou moins neutre des urines.

Acide lactique. — Cet acide ne paraît pas exister dans les urines normales : on peut y rencontrer, après un exercice violent, de l'acide sarcolactique. On l'a signalé dans la fièvre jaune, l'atrophie du foie, la cirrhose, le diabète, divers empoisonnements (phosphore, arsenic); chez les rachitiques, ostéomalaciques, leucocytémiques.

Acides gras. — On ne trouve que des traces d'acides gras volatils dans les urines normales. Ils peuvent, dans certaines maladies fébriles, s'élever à $0^{gr},06$, et dans quelques maladies du foie, jusqu'à 1 gr. par jour, par exemple, dans la *lipacidurie* de Jaksch.

Variations des matières minérales. — Les *chlorures*, en particulier celui de sodium, diminuent dans les affections fébriles et d'autant plus que la fièvre est plus intense. La pneumonie, la pleurésie, la fièvre typhoïde font particulièrement disparaître ou diminuer le chlorure sodique des urines; le chlore excrété augmente ensuite très

rapidement pendant 24 à 48 heures. Il n'y a d'exception que pour les fièvres intermittentes où le chlorure de sodium s'élimine en plus grande proportion durant l'accès que pendant les périodes d'apyrexie. Vogel a trouvé, dans ce cas, $0^{gr},15$ de sel marin par heure un peu avant l'accès, $4^{gr},12$ pendant la fièvre et $0^{gr},06$ le lendemain.

Durant les pyrexies, une certaine quantité d'albuminoïdes des tissus se transforme en matières extractives, créatinine, leucomaïnes complexes, etc. qui m'ont paru former avec le sel marin des combinaisons assez stables. Elles restent sous cet état dans le plasma sanguin jusqu'au moment de la défervescence et peuvent empêcher ainsi la dialyse du chlorure de sodium à travers les reins.

Dans les maladies chroniques, la quantité de sel marin excrétée dépend surtout de l'alimentation. Elle augmente si celle-ci est abondante comme dans le diabète, la polyurie, certaines albuminuries.

Phosphates. — Les lois de l'élimination des phosphates chez les malades en état de fièvre sont mal connues.

Il semble résulter des observations de Schültze et de E. Salkowsky que chez les fiévreux les phosphates terreux des urines restent constants ou à peu près, tandis qu'augmente dans les urines le phosphate potassique qui provient de la destruction des tissus.

Dans la méningite aiguë, il y aurait élimination abondante de phosphates. Les malades atteints d'affections nerveuses ou pulmonaires, les polyuriques, les diabétiques, les oxaluriques, ceux qui souffrent d'une affection cérébrale aiguë, les choréiques, les malades d'atrophie du foie, les leucocytémiques, ceux qui ont des troubles digestifs, les chlorotiques, etc., éliminent abondamment l'acide phosphorique. D'après Lépine et Jacquin, chez les épileptiques, une attaque, et même une menace d'attaque, est toujours suivie d'une perte notable de phosphates terreux par les urines. Mendel, Vanni et Pons ont constaté une diminution dans l'élimination de l'acide phosphorique chez les malades atteints d'une affection chronique du cerveau. Mairet et Laillier n'ont observé d'augmentation dans l'éliminatien de l'acide phosphorique que dans l'état aigu.

Il n'est pas démontré que dans le rachitisme et l'ostéomalacie les phosphates urinaires soient plus abondants qu'à l'état normal ; le contraire paraît même avoir ordinairement lieu. Dans la goutte, dans les maladies aiguës, les maladies de reins, dans les intervalles des accès de fièvre et durant la grossesse, les phosphates diminuent dans les urines.

Phosphore incomplètement oxydé. — Il représente environ 1 à 1,2 pour 100 du phosphore urinaire total. En 1884, Zuelzer observa une forte augmentation du phosphore incomplètement oxydé chez les

malades qui avaient été anesthésiés par le chloroforme. Lépine, Eymonnet et Aubert établirent peu après que dans l'apoplexie le phosphore incomplètement oxydé, qui est de 1,4 pour 100 du phosphore total à l'état normal, s'élève pendant l'attaque à 4,7 pour 100. L'attaque d'épilepsie peut aussi le doubler ou le tripler. Il en est de même dans la dégénérescence graisseuse du foie chez les phtisiques. Chez ceux qui sont atteints du *delirium tremens*, le phosphore ne paraît pas varier. L'usage de la morphine augmente le phosphore incomplètement oxydé. Dans quelques cas de méningite, on observe une diminution de ce phosphore incomplètement oxydé par rapport à l'azote urinaire total [1].

Potasse et soude; ammoniaque. — Pendant la fièvre, la quantité de potasse et de soude s'abaisse, l'apport des aliments étant faible ou nul. Mais, tandis que le chlorure de sodium diminue sans cesse, le chlorure et le phosphate de potassium se maintiennent au taux de 1,5 à 3 grammes par jour, de sorte que bientôt la potasse éliminée forme 90 à 97 pour 100 de l'ensemble des alcalis urinaires. Si la fièvre s'apaise, la quantité de potasse éliminée s'abaisse encore, tandis que la soude croît rapidement et forme bientôt 85 à 90 pour 100 de l'ensemble des alcalis des urines. L'explication de ces faits est facile, si l'on remarque que la potasse dérive de la dénutrition des tissus, et que le sel marin est arrêté, dans le plasma sanguin, par les produits mêmes de cette dénutrition.

Suivant Tiely et Woodmann, dans l'érysipèle, la variole, le rhumatisme aigu, l'ammoniaque urinaire diminue de 1/4 aux 2/3; dans les maladies nerveuses, de plus de moitié. D'après Duchek et Hallervorden, Salkowski, elle augmente dans toutes les maladies fébriles, dans la pleurésie, le typhus, etc. Voici quelques nombres relatifs à *l'ammoniaque* éliminée en 24 heures : *pneumonie*, $1^{gr},97$ à $1^{gr},67$; *pleurésie*, 2 grammes; *typhus exanthématique et fièvre typhoïde*, $1^{gr},1$ à $2^{gr},3$.

Dans le diabète, l'excrétion de l'ammoniaque est fortement augmentée en même temps que celle des acides lactique et glycuronique.

Chaux et magnésie. — Chez les ostéomalaciques et les rachitiques, la quantité de chaux éliminée par 24 heures ne paraît pas s'élever sensiblement; souvent elle reste au-dessous de la normale. Senator admet que chez les phtisiques il se fait une perte abondante de chaux par les urines. Dans les maladies aiguës, rien encore n'est bien établi à ce sujet.

[1] *Compt. rend. Acad. sciences*, XCVIII, 238.

CINQUANTE-DEUXIÈME LEÇON

URINES PATHOLOGIQUES (*suite*). — PRINCIPES ANORMAUX DES URINES.

Des substances qui ne se trouvent pas dans les urines de l'homme sain, ou qui ne s'y trouvent qu'à l'état de traces, peuvent apparaître dans les urines des malades. Les plus importants de ces principes anormaux sont : les corps albuminoïdes et leurs produits de dédoublements directs tels que les leucines, les tyrosines, l'allantoïne, la xanthine, la cystine; les pigments et les acides biliaires, ainsi que diverses matières colorantes spéciales; la cholestérine; la glycose et divers hydrates de carbone et sucres ainsi que leurs dérivés; l'acétone et l'acide acétylacétique; les matières grasses; le gaz sulfhydrique, etc.

Matières albuminoïdes. — Nous avons déjà dit qu'à la suite d'exercices violents, de marches forcées, du refroidissement, pour des causes souvent inappréciables, l'albumine peut apparaître passagèrement et en petite quantité dans les urines. Ce ne sont pas là, à proprement parler, des albuminuries : celles-ci sont caractérisées par la continuité de l'excrétion de l'albumine par les reins.

Les matières protéiques ainsi rejetées sont celles du sang : la sérumalbumine, la sérumglobuline généralement moins abondante, quelquefois le fibrinogène et les pigments hématiques (hémoglobine et dérivés).

On peut aussi trouver dans les urines des protéoses. Dans le cas d'une alimentation très riche en ovalbumine, ce dernier corps peut se rencontrer dans l'urine.

Un grand nombre de maladies donnent lieu au passage des albumines à travers le rein. Ce sont : 1° celles où la pression du sang artériel augmente beaucoup dans les glomérules de Malpighi par suite de compression mécanique des veines causée par une tumeur, par la pression de l'utérus gravide, par la difficulté de la circulation qu'entraînent les affections cardiaques; 2° dans toutes les lésions du parenchyme rénal, surtout si elles portent sur les glomérules de Malpighi (rein brightique ou à dégénérescence épithéliale, rein amyloïde ou lardacé, rein sclérosé); 3° dans quelques maladies qui paraissent modifier la nature du plasma sanguin (choléra, empoisonnements graves par le phosphore, le plomb, l'acide oxalique; vésications énergiques; scarlatine, ictère, anémie profonde, morphinomanie, fièvre typhoïde, diphtérie, pneumonie, quelques formes du diabète); 4° enfin après les inhalations

de chloroforme [1] et quelquefois à la suite des grands traumatismes.

Dans toute albuminurie, les deux albumines principales du sérum, *sérine* et *globuline*, passent dans les urines en quantités relatives variables; la globuline reste d'ordinaire plus rare [2].

Comme nous le verrons, les urines albumineuses se troublent et donnent des flocons par la chaleur ou par les acides minéraux. Il reste très douteux que la manière d'être de ces flocons, tantôt rétractiles et tombant au fond du tube, tantôt non rétractiles et opalescents, indique deux espèces d'albumines et permette de diagnostiquer deux sortes de lésions, l'albumine rétractile signifiant une néphrite avec lésion anatomique des glomérules et épithéliums rénaux, la non-rétractile indiquant un simple trouble des fonctions rénales.

Les deux albumines principales du sang, la sérumalbumine et la sérumglobuline, se rencontrent dans les urines en quantité qui varie de $0^{gr},5$ et moins, à 40 grammes par litre dans les cas graves.

A côté de ces deux principales espèces d'albumines, on peut rencontrer dans les urines des malades d'autres substances protéiques. On y a signalé quelquefois les peptones. Suivant Kühne et Chittenden, ce seraient plutôt des albumoses (*hétéroglobulose*). La *peptonurie* s'observe chez les sujets atteints de diphtérie, de pneumonie croupale, de pleurésie, de typhus, d'atrophie jaune du foie, de néphrite parenchymateuse, de syphilis tertiaire, de rhumatisme articulaire aigu, de scarlatine, de petite vérole, d'érysipèle, de tuberculose, de cancer du foie et de l'intestin, d'ictère et chez ceux-là surtout qui portent des foyers purulents, qui ont des lésions osseuses, qui fabriquent du pus, enfin dans l'empoisonnement par le phosphore. Nous verrons plus loin comment on peut reconnaître et caractériser la peptonurie.

A côté des peptones, on trouverait aussi quelquefois dans les urines des chlorotiques et des ostéomalaciques, dans celles des malades atteints de néphrite chronique, etc., une substance qui se confond avec celles que Kühne a nommées hémialbumoses. Elles sont caractérisées par leur précipitation par l'acide nitrique et leur redissolution à chaud ou dans un petit excès d'acide. Elles précipitent par le sulfate d'ammoniaque en excès, réactif qui ne sépare pas les peptones.

Dans les urines d'hématuriques ou de chyluriques on peut, même en l'absence de sang, trouver du fibrinogène. Il est quelquefois assez abondant pour former des flocons dans la vessie et faire prendre l'urine

[1] Cette albuminurie se produit au moins une fois sur trois en l'absence de tout traumatisme. Elle n'est pas proportionnelle à la durée de l'anesthésie; l'urée, l'acide urique, les chlorures sont généralement augmentés dans ces cas (*G. Patein*).

[2] Chez deux brightiques, Senator a trouvé que la globuline formait environ les deux tiers, et la sérine le tiers de l'albumine urinaire. Mais, généralement, dans les maladies des reins et les autres albuminuries, la sérine est 2 à 3 fois plus abondante que la globuline.

en une sorte de gelée dès son émission. Dans ces cas, l'urine est toujours albumineuse et les caillots qui se forment contiennent des hématies et des globules blancs.

Le sang en nature peut se rencontrer dans les urines fraîches. Il indique un état pathologique des reins ou de la vessie. Dans le premier cas, les urines sont acides, albumineuses et laissent déposer des moules fibrineux ; dans le second, elles sont assez souvent ammoniacales ou troubles, riches en mucine coagulable par l'acide acétique faible et pauvres en albumine, à moins que le sang n'y soit très abondant. Il se rencontre dans les urines s'il y a congestion rénale grave; dans les maladies infectieuses, l'impaludisme, les ictères, les empoisonnements par l'arsenic, par le phosphore, les champignons, le pyrogallol, le phénol, etc. On peut enfin provoquer artificiellement l'hématurie par des injections intravasculaires d'eau froide, de glycérine, de bile, par transfusion de sangs étrangers, par des brûlures étendues.

Il est une maladie singulière, l'*hémoglobinurie paroxystique*, le plus souvent causée par un refroidissement, quelquefois par la fatigue ou par des causes encore mal connues. Le patient est pris d'une manière intermittente de frissons suivis d'un peu de fièvre ; ses urines deviennent rouge foncé sans contenir de globules rouges du sang. Dans l'intervalle des accès elles sont normales. Celles qui correspondent à la crise donnent toutes les réactions chimiques caractéristiques des dérivés de la matière colorante du sang et sont albumineuses. Il paraît que chez ces sujets le sang, et en particulier son hémoglobine, subit une transformation qui lui permet de passer à travers les reins : l'oxyhémoglobine est probablement changée en méthémoglobine seule forme sous laquelle, suivant Hoppe-Seyler, la matière colorante du sang puisse traverser les glomérules de Malpighi. Cette opinion n'est cependant pas tout à fait exacte, car Halliburton a trouvé de l'oxyhémoglobine dans les urines des hémoglobinuriques paroxystiques à la fin de l'accès et Neale a extrait de certaines urines des cristaux d'oxyhémoglobine.

Pour terminer avec les corps albuminoïdes, disons enfin qu'on trouve souvent dans les urines du mucus et de la mucine. A l'état normal, la mucine n'y existe qu'en très faible proportion, en partie dissoute dans la liqueur qu'elle rend un peu filante et mousseuse. Elle est abondante au contraire dans les cas de catarrhe de la vessie ou des bassinets, dans la leucorrhée, etc. ; elle se dépose alors au fond du vase. La mucine se réunit plus facilement au contact d'un peu d'acide acétique qui la fait se contracter sans la dissoudre.

Leucine, tyrosines et acide oxyformobenzoïlique. — Ces substances apparaissent dans les urines, suivant Frerichs, Staedeler, Schultzen et Riess, dans quelques cas d'atrophie aiguë jaune du foie.

Elles sont accompagnées d'acide lactique, de peptones, etc.; en même temps que l'urée disparaît à peu près complètement.

La leucine et la tyrosine forment au fond des urines un précipité jaune verdâtre où le microscope décèle des faisceaux d'aiguilles de tyrosine. On a trouvé les mêmes dépôts dans les urines des empoisonnés par le phosphore, des typhiques gravement atteints et peut-être de quelques varioleux. Ces matières répondent à un processus de décomposition putréfactive anormale des albuminoïdes. On sait que ces substances dérivent, en effet, de l'hydratation des corps protéiques sous l'influence des alcalis ou de la putréfaction. Elles sont le signe de l'exagération de la vie anaérobie des cellules et de l'arrêt partiel des oxydations organiques.

L'acide oxyformobenzoïlique $C^8H^8O^4$ a été rencontré une seule fois dans l'ictère grave à côté des corps précédents.

Xanthine; sarcine. — La xanthine augmente par l'emploi des bains sulfureux. On a signalé la sarcine dans l'urine des leucémiques.

Cystine $C^3H^7AzSO^2$. — Dans quelques rares cas on observe la cystine dans les urines ; elle y est en dissolution ou à l'état de dépôts blanchâtres. On ne saurait encore dire quelles sont les conditions où elle se forme. On la rencontre le plus souvent chez les sujets anémiés, affaiblis, chez ceux dont le foie fonctionne mal. Mais, quelquefois aussi en pleine santé et, chose remarquable, dans certaines familles où cette disposition se transmet héréditairement. Udranszky et Baumann ont toujours trouvé dans les urines des cystinuriques de la tétra- et de la pentaméthylène-diamine. ([1]).

Pigments et acides biliaires. — Les pigments biliaires se retrouvent presque toujours dans les urines contenant du sang et dans quelques cas où les reins permettent à ces matières colorantes de les traverser. La biliverdine et la bilirubine colorent surtout les urines des ictériques ; mais elles n'y existent pas nécessairement, même chez les sujets à teinte ictérique prononcée. Leurs urines, d'un jaune ambré, ne paraissent contenir qu'un excès d'*urobiline fébrile* (p. 602, 605 et 561). Elles prennent un ton acajou par l'acide nitrique. C'est sous forme d'urobiline fébrile que dans les ictères intenses les pigments du foie, produits en plus grande abondance et dérivés de la destruction de la matière colorante du sang, après s'être quelque temps fixés dans les tissus, passent ensuite dans les urines. Les divers empoisonnements qui se compliquent d'ictère, comme l'intoxication par le phosphore, font passer à travers les reins les pigments biliaires ordinaires et l'urobiline fébrile.

Les acides de la bile ont été trouvés quelquefois dans les urines des ictériques ; ils sont toujours accompagnés de pigments biliaires.

([1]) *Bull. Soc. chim.*, 3e série, III, 469.

Matières colorantes anormales. — On a parlé déjà de l'accroissement de l'urobiline fébrile dans les urines des ictériques et des fiévreux, et de l'indogène dans quelques cas pathologiques. Les urines fébriles laissent souvent déposer avec leurs urates une substance rouge qui, après l'action des acides, peut se dissoudre dans le chloroforme. Heller lui donne le nom d'*uroérythrine*. Les alcalis la font virer au vert. On la rencontre plus particulièrement dans le cancer hépatique et la cirrhose d'origine alcoolique.

Dans le cancer mélanique du foie, surtout s'il est généralisé, et dans le cancer pigmenté de la peau, l'urine contient un chromogène qui en s'oxydant à l'air la rend bientôt noirâtre. Cet effet se produit instantanément sous l'influence des réactifs oxydants. Après avoir traité les urines par l'acétate neutre de plomb et filtré, on peut dans la liqueur entraîner ce chromogène par le sous-acétate qui le précipite. Le pigment mélanique paraît contenir du fer (*Audouard*).

Cholestérine. — On a signalé la cholestérine dans la cystite chronique, la maladie de Bright avancée, la dégénérescence graisseuse des reins, mais jamais dans l'ictère.

Ptomaïnes. — Des substances alcaloïdiques vénéneuses ne se trouvent, on l'a vu, qu'à l'état de traces dans les urines normales. Mais Ch. Bouchard a remarqué que chez les malades atteints d'affections graves infectieuses, les typhiques, les pneumoniques, les ictériques, les pleurétiques, etc..., les urines fraîchement émises agitées avec de l'éther cèdent à ce dissolvant une petite quantité de ces principes alcaloïdiques que j'avais signalées dans les produits de la putréfaction cadavérique. Bouchard pense que ces ptomaïnes peuvent avoir été absorbées dans le gros intestin où elles se produisent sans cesse [1]. J'ai toutefois observé que ce n'est pas exclusivement dans le tube digestif et aux dépens des résidus alimentaires qu'elles se forment, car l'on peut aussi en extraire une trace des tissus les plus sains.

Des diamines ont été retirées des urines dans les cas de choléra, d'anémie pernicieuse, de cystinurie. G. Pouchet paraît avoir rencontré une proportion très sensible de ptomaïnes dans les urines des maniaques. Villiers a constaté leur présence au moindre trouble de la santé, dans la bronchite, la fièvre, la phtisie, la pneumonie, etc. Malheureusement ces bases urinaires restent mal connues à cause de leur faible quantité [2].

Il peut exister enfin dans les urines morbides, en proportion plus grande qu'à l'état normal, des matières azotées extractives amidées, telles

[1]) Bouchard. *Soc. biolog.*, 6 décembre 1884

[2]) Voir *Toxines microbiennes*, par A. Gautier, p 173 et 440.

que celles que Pouchet a retirées de l'urine normale et que Mme Eliacheff a signalées dans les urines normales ou pathologiques (p. 610).

Matières sucrées et hydrates de carbones. — La *glycose* apparaît dans les urines d'une manière continue ou à peu près continue, et souvent en quantité très grande dans le diabète chronique où le poids de sucre urinaire peut s'élever en 24 heures dans cette maladie à 100 grammes et au delà. Mais il s'en faut que réciproquement la glycosurie passagère caractérise le diabète. La glycose, à l'état intermittent ou accidentel, a été signalée en effet dans une foule d'états morbides ou à la suite de simples excitations artificielles des centres nerveux (émotions, fatigues, coït répété). Il y a glycosurie dans l'empoisonnement par le phosphore, l'arsenic, l'oxyde de carbone, dans les maladies du foie, de l'estomac, du poumon, quelquefois pendant la grossesse, chez les polysarciques, les gros mangeurs, etc. Les urines des diabétiques sont généralement pâles, sucrées au goût. Elles peuvent laisser un dépôt de cristaux de glucosate de sel marin, $2C^6H^{12}O^6.NaCl,H^2O$. Elles fermentent au contact de la levure de bière. On a prétendu avoir quelquefois rencontré de la lévulose en place de glycose dans ces urines.

J'ai dit que l'on trouvait aussi dans les urines de certaines personnes des substances aptes à décolorer le réactif cupropotassique sans précipitation d'oxydule. Le plus intéressant et le mieux connu de ces corps est l'acide glycuronique $C^6H^{10}O^7$ (p. 263).

L'urine des femmes en couches, surtout s'il y a engorgement des glandes mammaires, celle de certains animaux en lactation (chèvres, brebis, femme, etc.) peut contenir de la *lactine* ou sucre de lait $C^{12}H^{22}O^{11}.H^2O$. Abélès en a constamment trouvé chez trente femmes examinées par lui vers le terme de leur grossesse.

La *dextrine*, $C^6H^{10}O^5$, a été signalée dans l'urine des diabétiques soumis à l'usage des eaux de Carlsbad.

La *gomme animale* provenant du dédoublement de la mucine peut se rencontrer dans quelques urines morbides (*Landwehr*).

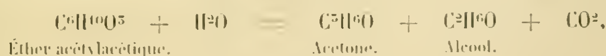
L'*inosite*, $C^{12}H^{22}O^{11},H^2O$, existe, plus souvent qu'on ne le pense, dans les urines diabétiques où elle peut accompagner la glycose. Gallois l'a observée 5 fois chez 30 diabétiques et 2 fois chez 25 albuminuriques. Elle peut remplacer la glycose dans le diabète, alterner même avec lui. Il en existe des traces dans l'urine de bœuf. Mosler et Schwanert l'ont signalée dans le diabète insipide, Strauss et Külz dans celles de personnes ayant bu beaucoup d'eau. L'inosite varie d'un jour à l'autre.

Matières grasses. — L'excès d'aliments gras, les longues suppurations, la phtisie, la pyohémie, quelquefois le diabète et la maladie de Bright, l'athrepsie, l'empoisonnement par le phosphore, etc., font

apparaître les graisses dans les urines. On sait que dans la *chylurie* des pays chauds, un ver spécial, la *filaria sanguinis*, qui produit des tumeurs au scrotum et aux cuisses, se loge dans les reins et passe dans les urines durant la nuit en même temps qu'une certaine quantité de graisses et quelquefois de sang. L'éther enlève à ces urines à la fois des graisses émulsionnées, de la lécithine, de la cholestérine, des acides gras, et des traces de savons.

Acétone ; éther acétylacétique; acide oxybutyrique ; alcool. — L'urine des diabétiques, des animaux atteints de rage, des carcinomateux, celle des fébricitants quelles que soient leurs affections, donnent à la distillation une petite quantité d'acétone ordinaire, C^3H^6O, dont l'odeur caractéristique apparaît déjà dans l'haleine et la sueur de ces malades. Jacksch admet que nous éliminons, même à l'état de santé, 0gr,010 environ d'acétone par 24 heures. Sa quantité paraît augmenter proportionnellement à l'intensité du mouvement fébrile chez les varioleux, pneumoniques, rubéoleux, typhiques, cancéreux... : elle peut s'élever à plusieurs décigrammes en 24 heures. A côté de cette substance, on a signalé aussi de l'alcool chez les diabétiques.

On pense généralement aujourd'hui que l'acétone des urines provient de la décomposition par la chaleur, les acides ou les alcalis, de l'éther acétylacétique, $CH^3\text{-}CO\text{-}CH^2\text{-}CO^2C^2H^5$, ou de l'acide acétylacétique très instable qui lui correspond, $CH^3\text{-}CO\text{-}CH^2\text{-}CO^2H$. L'éther acétylacétique urinaire se décomposerait en acétone, alcool et acide carbonique :



$$C^6H^{10}O^3 + H^2O = C^3H^6O + C^2H^6O + CO^2.$$

Éther acétylacétique. Acétone. Alcool.

L'acide acétylacétique se décomposerait en acétone et acide carbonique.

A l'appui de l'existence de l'éther acétylacétique dans ces urines, on indique la propriété qu'elles ont de prendre une coloration rouge brun par le perchlorure de fer, réaction propre à l'éther acétylacétique, mais aussi à quelques autres corps. On peut agiter avec de l'éther ordinaire ces urines préalablement acidulées d'acide acétique et obtenir la réaction précédente au moyen de l'extrait éthéré.

Minkowski a signalé dans quelques urines de diabétiques et d'acétonuriques l'acide β-oxybutyrique actif : $[\alpha]_D = -23°4$. Cette observation a été confirmée par Külz et Hadelmann. L'acide β-oxybutyrique se colore aussi en rouge par les sels ferriques : il est vénéneux. On lui attribue une partie des phénomènes comateux qui ne semblent pas dériver de la présence de l'acétone dans le sang.

Alcaptone ou acide homogentisique $C^6H^3(OH)^2_{1.4}(CH^2\text{-}CO^2H)_2$. — Cette substance a été rencontrée dans quelques urines, en particulier

chez les carcinomateux. Ces urines se reconnaissent à ce qu'elles sont réduisent fortement le réactif cupropotassique et l'azotate d'argent ammoniacal à froid, qu'elles brunissent rapidement même à froid par les alcalis caustiques, mais ne fermentent pas, n'agissent pas sur la lumière polarisée et ne réduisent pas les sels de bismuth.

Wolkow et Baumann parvinrent à extraire cet acide réducteur de quelques urines en les agitant avec de l'éther après acidulation, évaporant l'éther, reprenant par l'eau, ajoutant de l'acétate de plomb en proportion modérée et filtrant bouillant. L'alcaptonate de plomb cristallise par refroidissement; on le décompose par H^2S et on fait cristalliser par évaporation.

L'*alcaptone*, autrefois entrevue par Bædecker, ainsi préparée par Baumann et Wolkow, fut reconnue être de l'acide homogentisique $C^8H^8O^4$. C'est un acide deux fois phénolique, se rattachant à l'hydroquinone. Il forme de grands cristaux prismatiques très solubles dans l'eau, l'alcool, l'éther; insolubles dans le chloroforme et le benzène. 1 gr. d'acide homogentisique réduit $2^{gr},60$ d'argent en solution ammoniacale.

Baumann pense que ce corps provient de la tyrosine; il a vérifié que les malades atteints d'alcaptonurie transforment en alcaptone toute la tyrosine qu'on leur fait ingérer [1].

Acide sulfhydrique. — On a trouvé cet acide dans les urines, en quelques rares cas. Il peut provenir du dédoublement anormal des matières protéiques, de la taurine, de la cystine, ou d'un foyer de décomposition en rapport avec les voies urinaires.

CINQUANTE-TROISIÈME LEÇON

EXAMEN QUALITATIF DES URINES. — DOSAGE DE LEURS MATÉRIAUX ORGANIQUES NORMAUX.

Dans les trois leçons qui suivent, nous allons donner les procédés qualitatifs et quantitatifs qui permettent de déterminer la composition des urines normales ou pathologiques. Parmi toutes les méthodes publiées, nous nous bornerons à indiquer les plus pratiques et les plus sûres.

DÉTERMINATIONS PRÉLIMINAIRES

Couleur. — On a essayé d'établir une échelle de teintes plates gra-

(1) Voir, pour le dosage de ce corps, *Bull. Soc. chim.*, [3], t. VI, p. 499 et Denigès, *Arch. clin. de Bordeaux*, juillet 1891.

duées et de classer ainsi par comparaison la couleur des urines. Il y a des inconvénients à procéder ainsi : cette échelle, arbitraire d'ailleurs, ne saurait être reproduite à volonté partout et en tout temps.

On peut se servir de colorimètres. Dans les cas ordinaires, voici comment on peut opérer : on prend deux auges, A et B, en verre mince incolore et à parois à peu près parallèles, que l'on place devant un carton blanc bien éclairé. Elles portent l'une et l'autre sur leur paroi latérale une bande de papier divisée en millimètres de hauteur qui partage chaque auge en 100 volumes égaux si ces auges sont bien calibrées. Dans l'auge A on verse, après filtration, l'urine à examiner jusqu'à ce qu'elle atteigne la division 50 ; dans l'auge B on verse jusqu'à la division 10 une liqueur aqueuse contenant pour 100 volumes 6 centimètres cubes d'une solution de perchlorure de fer de densité 1,453. C'est un type arbitraire, mais fixe, dont l'intensité colorante peut être prise comme égale à 100 (1). Dans cette même auge B on ajoute alors de l'eau distillée de façon qu'en étendant et mélangeant la liqueur, l'intensité colorante de B devienne, sous même épaisseur (l'épaisseur d'avant en arrière, la même pour les deux auges), égale à celle de A, c'est-à-dire à celle de l'urine qu'on examine. A ce moment l'intensité colorante x (en A ou en B), est à l'intensité primitive 100, dans le rapport inverse des dilutions ou des hauteurs, initiale 10 et actuelle H, du liquide de l'auge B. L'on a donc :

$$\frac{x}{100} = \frac{10}{H} \qquad \text{ou} \qquad x = \frac{1000}{H}.$$

Exemple : Soit dans l'auge B la hauteur H égale après dilution à 50 millimètres : l'on a $x = \frac{1000}{50} = 20$. La coloration des urines étant la même sous même épaisseur en A qu'en B, sera donc dans ce cas exprimée par le nombre 20 si la liqueur type a une coloration qu'on fait conventionnellement égale à 100, soit, sous une autre forme, les $\frac{20}{100}$ ou le cinquième du type.

Si l'urine contient des pigments morbides, rouges ou verdâtres, la méthode précédente doit être modifiée par addition au type d'une ou plusieurs gouttes de solutions titrées de matières colorantes définies présentant les mêmes colorations et dont on peut tenir compte dans la définition du *ton* du pigment urinaire.

Acidité. — D'une manière générale, l'acidité d'une liqueur à réac-

(1) Cette solution contient environ 3 grammes de Fe^2Cl^6 anhydre pour 100 centimètres cubes. Sa couleur est celle des urines les plus foncées. Il faut l'étendre à peu près de 3 volumes d'eau pour avoir la couleur des urines normales, et de 30 vol. d'eau pour avoir celle des plus claires. Le ton de ces solutions se rapproche beaucoup de celle des urines. Je n'ai pu trouver de matière colorante soluble dans l'eau qui s'en rapprochât davantage.

tion acide (quelle que soit sa composition) exprimée en alcali, en soude par exemple, est représentée par la quantité de cet alcali qu'il faut ajouter pour en neutraliser l'unité de volume *en présence d'un réactif indicateur déterminé*.

L'acidité d'une liqueur à réaction acide, quelle que soit sa composition, exprimée en acide (en acide chlorhydrique, par exemple) est représentée par la quantité de cet acide capable de neutraliser exactement *en présence d'un indicateur déterminé* un même volume d'une même solution alcaline que l'unité de volume de la liqueur examinée.

Ces définitions s'appliquent à l'urine, comme à toute autre liqueur. Mais il ne conviendrait pas, pour mesurer son acidité, de verser dans un volume connu de cette urine un volume de liqueur alcaline titrée jusqu'à obtenir le virage au bleu de la teinture de tournesol. En effet, d'une part ce virage du rouge au bleu est peu sensible, d'autre part l'urine est colorée; enfin elle contient des phosphates neutre et acide de soude, PO^4Na^2H et PO^4NaH^2, qui rendent la réaction *amphotère*, de sorte que lorsque s'approche le moment de la saturation, la liqueur rougit longtemps le papier bleu et bleuit le papier rouge.

Il convient donc d'éloigner d'abord ces phosphates : on fait une solution titrée contenant 10 grammes de soude caustique NaOH ou 14 gr. de potasse au litre. On mesure exactement 20 cent. cub. de l'urine à examiner et l'on y verse un volume connu de cette solution, volume tel que l'urine devienne franchement alcaline, par exemple 10 cent. cub. On ajoute ensuite à ce mélange, et sans filtrer, 15 cent. cubes environ d'une solution contenant 30 gr. de chlorure de baryum par litre. Les phosphates neutres qui s'étaient formés sont ainsi complètement précipités. On filtre, on lave avec un peu d'eau, et dans la liqueur claire devenue presque incolore, on dose au moyen d'une liqueur titrée d'acide chlorhydrique l'alcalinité résiduelle (que l'addition du sel neutre de baryum n'a nullement altérée). La différence entre la dose d'acide nécessaire pour saturer les 10 cent. cub. de liqueur titrée de soude ou de potasse, et de l'urine traitée comme il vient d'être dit donne, exprimée en acide chlorhydrique, l'acidité des 20 cent. cub. d'urine. On en déduit, en divisant par 20, l'acidité définie comme nous l'avons fait ci-dessus.

Densité. — Au laboratoire, on se sert de la méthode du flacon. Dans la pratique on peut simplifier en se servant de densimètres (fig. 83) :

Dans les *pèse-urines* proprement dits, la tige portant la division est généralement aplatie ou très fine. La lecture doit être faite au bas du ménisque. Pour prendre la densité, l'urine étant placée dans une éprouvette assez large et tout à fait pleine, on la fait déborder en soufflant fortement avec la bouche sur sa surface. On doit s'assurer que la tige de

l'instrument est *parfaitement exempt de corps gras*; il convient dans ce but de la laver à l'alcool et de ne pas la saisir ensuite directement avec les doigts. Le nombre marqué au point de la tige où affleure le liquide indique généralement l'excès de poids du litre d'urine par rapport au litre d'eau. Ces *pese-urines* sont vendus le plus souvent par paire : l'un va de 1000 à 1020, l'autre de 1020 à 1040. Ils sont gradués pour 15°. Si la température de l'urine à examiner était différente, on la réchaufferait ou la refroidirait de l'extérieur avec un linge mouillé d'un peu d'eau tiède ou d'éther.



FIG. 85.

Pouvoir rotatoire. — On le prend par les méthodes habituelles (polarimètre, saccharimètre). Nous ne saurions décrire ici ces méthodes en détail. Les liqueurs doivent être décolorées au préalable par le sous-acétate de plomb. Sous l'épaisseur de 20 centimètres, la rotation des urines normales peut varier de 5 à 12 minutes.

Poids du résidu sec. — On prend un petit vase à bords bas et à fond plat pouvant être recouvert par un verre de montre. On y verse 5 à 6 grammes de sable bien sec à grains moyens lavé au préalable à l'acide et à l'eau, puis l'on tare ensemble, vase, sable et couvercle. D'autre part on laisse couler dans ce vase 3 à 4 grammes d'urine et l'on pèse de nouveau. On connait ainsi le poids exact de l'urine en expérience et par sa densité, le volume correspondant. On place ce vase ouvert dans le vide sec au-dessus de l'acide sulfurique; après 24 heures on repèse, on change l'acide sulfurique du dessiccateur et l'on pèse de nouveau après 24 autres heures de dessiccation. Si cette seconde pesée se confond avec la première, l'on a, par l'augmentation de poids du vase, le poids du résidu sec correspondant au volume d'urine employé. On calcule ensuite pour le volume de litre.

On ne doit pas employer la chaleur pour déterminer le résidu sec, ni agir sur plus de 5 à 6 centimètres cubes de liqueur. On admet généralement que si l'on multiplie par 2.3 chez l'adulte, par 1.7 chez l'enfant, les 2 derniers chiffres de la densité d'une urine, densité prise avec 3 décimales, on obtient approximativement le poids de son résidu sec; ainsi l'urine marquant 1015 contiendrait 30 grammes de résidu sec. Cette évaluation n'est qu'approché pour les urines normales; elle est fautive pour celles de fiévreux.

Cendres. — Pour obtenir le poids de ses matières minérales, il ne suffit pas d incinérer une urine et de peser les cendres. On volatiliserait

ainsi ses chlorures, et l'on réduirait en partie ses phosphates et ses sulfates. A 50 centimètres cubes d'urine on ajoute jusqu'à franche alcalinité une solution de carbonate de soude pure et titrée : on connaît donc le poids du carbonate ajouté. On évapore et carbonise avec précaution dans un creuset couvert, à basse température, tant qu'il se fait des fumées et qu'il se dégage des gaz odorants. On broie avec de l'eau le charbon restant, on jette le tout sur un filtre exempt de cendres et l'on filtre. Les sels solubles sont enlevés par l'eau chaude ; on les évapore dans une capsule de platine tarée. Le résidu charbonneux épuisé à l'eau est remis dans le creuset ouvert est inciméré à fond, au besoin avec un peu de nitrate d'ammoniaque pur. On joint ces cendres aux sels solubles ; on sèche le tout au bain-marie, puis dans le vide, et l'on pèse. De ce poids on déduit celui du carbonate de soude qui avait été ajouté et tenant compte de la perte d'acide carbonique répondant au titre acide de l'urine[2].

AZOTE URINAIRE TOTAL

Trois procédés ont été employés pour doser l'azote total de l'urine : le procédé Will et Warrentrapp, le procédé Dumas, le procédé Kjeldahl.

Le procédé Will et Warrentrapp ne saurait être recommandé ; car non seulement il ne tient pas compte de l'azote des nitrates et des nitrites, mais encore il donne des résultats entachés souvent de 5, de 10 et même dans certains cas de 20 pour 100 de perte si l'on chauffe trop. Les modifications proposées par Voit ou par Seegen ne donnent pas de résultats suffisants.

La méthode de Dumas est tout spécialement recommandable par sa rigoureuse exactitude et son application générale. Dans le cas particulier du dosage de l'azote total de l'urine l'auteur de cet Ouvrage a modifié la méthode de Dumas de la façon suivante.

5 centimètres cubes d'urine exactement mesurés, puis additionnés de 1 centimètre cube d'une solution au 10e d'acide oxalique sont versés sur 10 grammes d'oxyde de cuivre fortement calciné au préalable. On sèche le tout 24 heures dans le vide sec. On prend d'autre part un tube à analyse de 1 mètre de long qu'on ferme à un bout et courbe en crosse à fusil à 10 centimètres de son extrémité fermée. On place dans cette crosse 12 grammes de chlorate de potasse fondu puis successivement d'arrière en avant : un léger tampon d'amiante, 15 centimètres de long de carbonate de manganèse sec ; 15 à 20 centimètres d'oxyde

[1]) Pour cela faire, on dose l'alcalinité de ces cendres, on la réduit par le calcul en carbonate de soude et l'on déduit la quantité ainsi déterminée de celle du carbonate sodique ajouté au début. Cette différence d correspond à la partie du carbonate sodique qui a perdu son acide carbonique grâce à l'acidité de la liqueur ; si donc on a ajouté P de carbonate CO^3Na^2, il faut déduire du poids des cendres $P - d$.

de cuivre; le mélange de cet oxyde de cuivre avec celui qui a reçu les 5 cent. cub. d'urine et séché; une longue colonne de 30 à 35 centimètres d'oxyde de cuivre neuf, enfin 20 centimètres de cuivre réduit *en poudre*. On procède ensuite au dosage de l'azote comme dans les analyses ordinaires. On remplit d'abord le tube à combustion de gaz CO^2 en chauffant le carbonate manganique, puis l'on porte petit à petit tout le tube au rouge en procédant d'avant en arrière et l'on recueille les gaz qui se dégagent dans une cloche pleine de solution de potasse. A la fin, on chauffe modérément le chlorate de potasse contenu dans la crosse et l'on termine la combustion dans un courant d'oxygène produit par le chauffage de ce sel. L'excès d'oxygène est arrêté par la colonne de cuivre réduit placée en avant. Par ce procédé assez rapide on obtient d'excellents dosages d'azote total correspondant à des poids connus d'urée ou de matières albuminoïdes même préalablement mélangées à 2 et 300 fois leur poids de matières inertes(1).

La *méthode Kjeldahl*, moins parfaite que la méthode de Dumas, doit à sa facile et rapide exécution d'être de jour en jour plus utilisée, surtout dans les recherches physiologiques, agricoles, cliniques, etc., qui ne nécessitent pas une grande exactitude. Elle repose sur cette observation que l'azote des matières organiques est transformé en ammoniaque lorsqu'on chauffe pendant un temps suffisant ces matières avec de l'acide sulfurique pur et concentré. Le dosage d'azote se ramène ainsi à un dosage d'ammoniaque dans une liqueur contenant un excès d'acide sulfurique. On dissout 200 grammes d'acide phosphorique anhydre dans 1 kilogramme d'acide sulfurique ordinaire et l'on verse 20 centimètres cubes de ce réactif dans un ballon contenant 5 centimètres cubes d'urine. On maintient l'acide au bain de sable et à l'ébullition tant que la liqueur n'est pas devenue jaune clair et transparente. Après refroidissement et addition d'eau, on ajoute avec précaution de la soude caustique en excès et un peu de zinc(2) on chauffe et l'on reçoit dans de l'acide sulfurique titré l'ammoniaque qui s'est formée. De la différence de titre de l'acide avant et après, l'on déduit l'ammoniaque et par conséquent l'azote correspondant.

Denigès opère comme il suit : Dans un ballon de verre de 300 à 350 cent. cub. on introduit 10 cent. cub. d'urine, 5 cent. cub. d'une solution d'oxalate neutre de potassium à 30 pour 100 environ (3) et 5 cent. cub. d'acide sulfurique (7 si elles sont sucrées ou albumineuses). Le tout placé sur une toile de métal est chauffé sur un brûleur à gaz. La

(1) A. Gautier et R. Drouin, *Recherches sur l'assimilation de l'azote par les végétaux*.
(2) Le zinc rend l'ébullition plus régulière et réduit une trace de nitrites et nitrates formés.
(3) Denigès a remarqué que l'addition de réducteurs hâte l'oxydation, et que le sulfate de potasse formé, en élevant la température d'ébullition de l'acide sulfurique, agit aussi favorablement.

masse brunit et mousse ; dès que la mousse a presque envahi le ballon, on y verse goutte à goutte et sans retirer le ballon du feu, 1 à 2 cent. cubes d'alcool. La mousse s'affaisse et l'évaporation de l'eau s'achève généralement sans qu'on ait besoin de recourir de nouveau à l'alcool. Après que l'eau a été chassée et quand les fumées blanches d'acide sulfurique apparaissent, on place dans le col du ballon un petit entonnoir dont la queue a été coupée en biseau et l'on chauffe jusqu'à décoloration complète. Généralement elle demande moins d'une heure. Après refroidissement, on ajoute de l'eau dans le ballon, on sature avec précaution par de la soude et, dans un appareil convenable, on dégage au moyen de l'hypobromite de soude, l'azote du sulfate d'ammoniaque qui s'est formé. On fait une détermination pareille d'azote avec du sulfate d'ammoniaque titré qui permet d'éliminer les causes d'erreur dues aux températures des gaz et à la pression du jour, et l'on conclut par comparaison la quantité d'azote total.

RECHERCHE ET DOSAGE DE L'URÉE

Recherche de l'urée. — Dans un liquide, une humeur quelconque, qui ne contient que des traces d'urée, on peut rechercher cette substance comme il suit : on ajoute à la liqueur de l'eau de baryte et du nitrate de baryum pour précipiter les phosphates, sulfates et urates, on chauffe, on filtre et après avoir acidulé *très légèrement* la liqueur par de l'acide acétique, on précipite par du nitrate de mercure ; en général ce premier précipité ne contient pas d'urée. On filtre encore, on sature par un peu de carbonate sodique, et l'on ajoute de nouveau du nitrate mercurique au liquide tant que, par additions successives d'un peu de carbonate sodique à la liqueur qui tend à s'acidifier, celle-ci ne donne pas de précipité jaune. Le précipité blanc mercuriel qui se forme est lavé et décomposé par l'hydrogène sulfuré. On évapore la liqueur directement d'abord, puis au bain-marie ou dans le vide, après l'avoir alcalinisée très légèrement avec un peu de carbonate de sodium et l'on reprend enfin le résidu sec par de l'alcool à 90° centésimaux qui dissout l'urée qu'on caractérise par les méthodes ordinaires.

Il faut se garder de la confondre avec la guanidine. Quelques gouttes d'une liqueur contenant de l'urée mêlée à un demi-centimètre cube d'une solution faible de furfurol et à trois gouttes d'acide chlorhydrique donnent au bout de 4 à 5 minutes une coloration violet pourpre intense : il se sépare plus tard une substance amorphe noire. L'allantoïne produit cette réaction comme l'urée, mais non l'acide urique, l'alloxane, l'acide parabanique, le glycocolle ou la taurine.

Dosage de l'urée. — (*a*). Pour doser exactement l'urée, on peut employer la méthode de Bunsen modifiée par Pflüger et d'autres auteurs. On détermine d'abord, par un essai opéré sur 10 à 20 centimètres cubes d'urine additionnés de 1 à 2 centimètres cubes d'acide chlorhydrique, le volume d'une solution d'acide phosphotungstique nécessaire pour précipiter les matières extractives azotées urinaires. Ceci fait, on mesure 200 centimètres cubes d'urine, qu'on additionne de 20 cent. cub. d'acide chlorhydrique concentré et de la quantité de liqueur phosphotungstique reconnue nécessaire; on couvre le vase; après 24 heures, on note le volume total et l'on jette le tout sur un filtre sec. On prélève 40 cent. cub. de la liqueur filtrée (correspondant à un volume connu d'urine primitive), et on les additionne d'un mélange de chlorure de baryum et d'ammoniaque; on filtre pour séparer les phosphate et sulfate de baryte formés et l'on reçoit le liquide filtré dans 1 ou 2 tubes en verre vert épais que l'on scelle à la lampe. On les chauffe à 200° durant 5 heures ou à 240° durant 2 heures. Dans ces conditions, l'urée se dédouble en acide carbonique et ammoniaque. On ouvre les tubes après leur refroidissement, et le carbonate de baryte, recueilli avec les précautions classiques ordinaires sur un filtre sans cendres, est séché et transformé en sulfate que l'on pèse. Le calcul indique que 116,15 de sulfate de baryum correspondent à 22 grammes d'acide carbonique ou à 30 gr. d'urée.

(*b*). Le procédé de Liebig (précipitation et dosage par une solution titrée de nitrate de mercure), procédé encore souvent employé en Allemagne, doit être abandonné; il est sujet à un grand nombre de causes d'erreur (correction si la quantité d'urée dépasse 20 pour 1000; correction due à l'acidité; précipitation préalable nécessaire de la créatine, de la leucine, de la tyrosine, de l'allantoïne, de la guanidine, etc.).

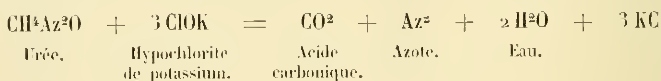
(*c*). Mörner et Sjöqvist ont proposé une méthode de dosage de l'urée, qui consiste essentiellement à débarrasser l'urine des substances azotées autres que l'ammoniaque et l'urée, à chasser l'ammoniaque, et à doser dans le résidu l'azote total correspondant uniquement à l'azote de l'urée.

On procède de la façon suivante : 5 centimètres cubes d'urine sont additionnés de 5 cent. cub. d'une solution saturée de chlorure de baryum contenant 5 pour 100 d'hydrate de baryte. On ajoute 100 cent. cubes d'un mélange constitué par 2 parties d'alcool, à 97 pour 100, et 1 partie d'éther, et on laisse en contact 24 heures. On sépare par le filtre le précipité; on le lave à l'alcool et à l'éther. Le filtratum est débarrassé de l'alcool et de l'éther qu'il contient par évaporation à 55°. Quand la liqueur a été ramenée à 25 centimètres cubes environ, on ajoute un peu d'eau et de la magnésie calcinée, et l'on continue l'évaporation tant que se dégagent des vapeurs alcalines. Il suffit en-

suite de doser l'azote total dans le résidu par la méthode de Kjeldahl. Cette méthode donnerait de bons résultats.

(*d*). P. Miquel a publié un procédé très simple et très sûr pour doser l'urée : il prend au préalable le titre acide de l'urine et en mesure 50 à 100 centimètres cubes qu'il additionne de quelques gouttes de son ferment ammoniacal (*Bull.*, 3ᵉ série, V, 826). Il place le tout à l'étuve vers 50° durant deux heures dans un flacon bien fermé à l'émeri. Au bout de ce temps, il titre de nouveau l'alcalinité de la liqueur et calcule l'urée d'après l'ammoniaque formée, sachant que 1 gramme de AzH^3 répond à 1,765 d'urée. L'acide urique et l'albumine ne sont pas transformés par le ferment de l'urée.

(*e*). Les procédés fondés sur la décomposition de l'urée par les hypochlorites et les hypobromites alcalins (*Réaction de Lecomte*) sont aujourd'hui les plus employés. Cette réaction s'exprime par l'équation :



$$CH^4Az^2O + 3ClOK = CO^2 + Az^2 + 2H^2O + 3KC$$

Urée. — Hypochlorite de potassium. — Acide carbonique. — Azote. — Eau.

S'il s'agit de doser une solution d'urée pure on peut employer le procédé de Lecomte modifié. On prend un ballon A de 100 centimètres cubes environ, coiffé d'un bouchon de caoutchouc à deux trous : l'un d'eux reçoit un tube à dégagement portant à son extrémité recourbée un tube de caoutchouc et une pince *q* qui le ferme; dans l'autre trou passe un tube droit avec pince *p* et tube de caoutchouc, reliant le ballon à un petit entonnoir à robinet V. On laisse dans le ballon A 15 à 20 centimètres cubes d'eau que l'on fait bouillir en tenant ouverte la pince *q*, tant que la vapeur d'eau qui se forme n'a pas entièrement purgé d'air tout l'appareil. On ferme alors la pince *q*; et l'on verse successivement dans l'entonnoir V, puis l'on fait pénétrer dans le ballon A, en ouvrant la pince *p* : 1°. 50 centimètres cubes d'une solution d'hypobromite alcalin dont on va donner la composition; 2°. 10 centimètres cubes de lessive de soude; 3°. 10 centimètres cubes d'urine, ne contenant pas au delà de 0ᵍʳ,5 d'urée pour 100 (on étend généralement l'urine au 10ᵉ); 4°. 10 centimètres cubes de lessive de soude pour laver l'entonnoir V. On chauffe de nouveau en fermant le robinet de l'entonnoir ou la pince *p* et ouvrant *q* et l'on recueille les gaz qui se dégagent, sur le mercure, dans un tube contenant un peu de pyrogallate de potasse. Quand il ne se forme plus de gaz, on ouvre sur l'eau le tube mesureur et on lit le volume d'azote obtenu. L'acide carbonique qui se produit suivant l'équation ci-dessus, reste uni à l'alcali du réactif qui est en grand excès.

La *liqueur d'hypobromite alcaline* qu'on emploie se fait en mélangeant :

Lessive de soude caustique . . .	100 c. c.
Eau distillée bouillie.	170 —
Brome	10 —

Ce réactif doit se préparer en évitant tout échauffement. Il ne peut se conserver.

En opérant ainsi qu'on vient de le dire, on devrait, pour 1 gramme d'urée, recueillir 371 centimètres cubes d'azote mesuré à l'état sec, à 0° et 760 mm. de pression ; en réalité on en obtient seulement 365cc,5 [1].

Soit V le volume du gaz dégagé exprimé en centimètres cubes et mesuré sur l'eau à $t°$; soit f la tension de vapeur d'eau à cette température, et H la pression barométrique ; la quantité d'urée U sera exprimée en grammes par l'équation :

$$U = \frac{1}{365,5} \times \frac{V(H - f)}{760(1 + 0,00366\, t)}.$$

Ce procédé exact pour les solutions aqueuses d'urée si l'on applique les corrections qu'on vient d'indiquer, ne l'est pas pour l'urine, car dans ces conditions, la plupart de ses matières azotées (sels ammoniacaux, créatinine, acide urique, matières extractives) sont ou totalement ou en partie décomposées. Pflüger a proposé, dans ce cas, d'enlever d'abord les matières azotées autres que l'urée par l'acide phosphotungstique, et de doser ensuite l'urée par l'hypobromite.

Ces diverses méthodes sont assez précises, mais elles ne sont applicables qu'au laboratoire. A l'hôpital il convient de les simplifier. Pour cela, l'on emploie généralement, en Allemagne, l'appareil dit de Hüfner, compliqué et délicat à manier. En France, les appareils de Régnard ou de Thierry et surtout celui de Moreigne [2] le remplacent avantageusement. Mais on recourt le plus souvent à l'appareil d'Yvon. Il se compose d'un tube A (fig. 84) de 40 centimètres de haut, ouvert à ses deux extrémités et portant en son quart supérieur un robinet de verre r. Ce tube est divisé au-dessus et au-dessous du robinet en dixièmes de centimètre cube. Il est maintenu verticalement par une pince sur une longue cuve à mercure D. On remplit d'abord de ce métal la partie inférieure A du tube en ouvrant le robinet r et abaissant le tube dans le mercure, puis on verse dans la partie ouverte et vide B l'urine généralement étendue de

(1) C. Méhu et Fauconnier ont montré, en effet, qu'il se fait toujours dans cette réaction une petite quantité d'azotite alcalin qui diminue d'autant la proportion d'azote qui se dégage. Ils ont proposé, pour empêcher cette réaction secondaire, d'ajouter à la solution d'urée, ou d'urine, à analyser 5 à 6 pour 100 de glucose (*Compt. rend.*, LXXXIX, 175). M. Fontan admet qu'il se produit aussi un peu d'acide cyanique.

(2) C'est un azotomètre entièrement plongé dans l'eau pour éviter diverses causes d'erreurs. Voir Moreigne, *Thèse de Paris*, 1895, p. 141.

9 volumes d'eau (urine au 10e) et l'on mesure exactement son volume sur la graduation (on doit prendre environ 5 centimètres cubes); en élevant alors un peu le tube AC et ouvrant avec précaution le robinet *r*, on fait pénétrer l'urine diluée au-dessous du robinet en ayant grand soin de ne pas laisser rentrer l'air. On lave la partie B du tube avec quelques centimètres cubes d'eau qu'on laisse encore couler en A et l'on verse enfin en B le réactif ci-dessus (*liqueur d'hypobromite*) (environ le volume de l'urine diluée employé, et tant que le mélange avec l'urine ne prend pas une teinte jaune franc). Au contact du réactif, l'urée se décompose aussitôt; son azote se dégage au-dessous du robinet *r*. Quand ce dégagement a cessé, on ferme avec le pouce l'extrémité inférieure du tube BA, on agite vivement, et on laisse couler mercure et liqueur *sur une cuve à eau*. Quand les niveaux intérieur et extérieur ont été mis en coïncidence, on fait la lecture du volume d'azote. En multipliant ce volume, exprimé en cent. cub. à 15° et dans ces conditions, par 0^{gr},00285, on a le poids de l'urée *à quelques centièmes près* (1). Mais il vaut mieux, pour éviter des corrections délicates, refaire comparativement la même expérience avec une solution titrée contenant 2 gr. d'urée pure par litre. On lit le volume d'azote obtenu dans les mêmes conditions que ci-dessus et, par un simple rapport, on conclut à la quantité d'urée qui existait dans le volume d'urine en expérience. On supprime ainsi les corrections que comporte la méthode. Toutefois dans cette dernière façon d'opérer, la quantité centésimale d'urée trouvée sera toujours un peu forte, les sels ammoniacaux de l'urine donnant tout leur azote en plus, l'acide urique la moitié du sien, et les autres substances urinaires azotées perdant, sous l'effet du réactif, une partie sensible de ce même gaz (2).

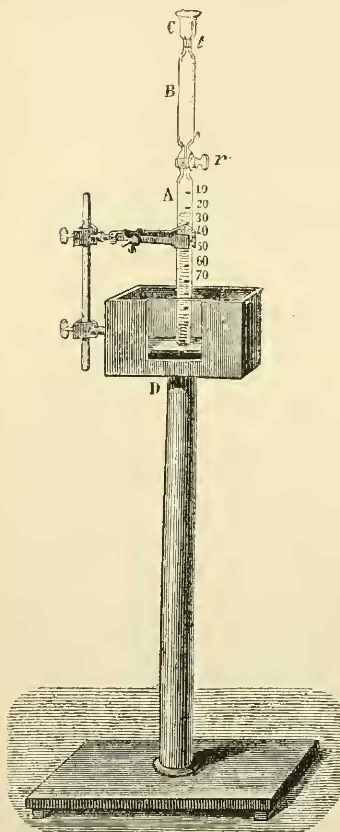


Fig. 84. — Uréomètre d'Yvon.

(1) Théoriquement 1 gramme d'urée devrait donner, à 0° et 760 millimètres, un volume de 371 centimètres cubes d'azote sec; en réalité on n'obtient que 352 à 354 centimètres cubes.
(2) Voir pour le dosage de petites quantités d'urée, *Compt. rend.*, XCVIII. 1313.

RECHERCHE ET DOSAGE DE L'ACIDE URIQUE

Recherche. — On a déjà donné diverses méthodes pour isoler et reconnaître l'acide urique. Lorsqu'il est très étendu ou mélangé à des matières diverses, à la glycose, par exemple, on peut le séparer de la façon suivante : après neutralisation, on précipite la liqueur par de l'acétate basique de plomb, on filtre et l'on ajoute au filtratum de l'acétate de mercure qui entraîne tout l'acide urique. Après 24 heures on lave ce précipité modérément, on le met à bouillir avec un lait de chaux clair, on filtre, et l'on additionne la liqueur de 1/10e de son volume d'acide chlorhydrique. Au bout de 24 heures l'acide urique, presque totalement précipité, cristallise sur les parois du vase.

Dosage de l'acide urique. — A 200 cent. cub. d'urine filtrée, on ajoute 10 cent. cubes d'acide chlorhydrique ordinaire; au bout de 48 heures on jette le précipité formé sur un filtre taré sec, on rince le vase avec la liqueur qui filtre et on lave modérément avec 40 à 50 cent. cub. d'eau : on mesure et note le volume de cette liqueur totale. D'autre part, on pèse le filtre, séché à 110°, qui a reçu l'acide urique, et au poids d'acide ainsi déterminé on ajoute $0^{gr},000045$ autant de fois qu'il y a de centimètres cubes de liqueur filtrée (urine et liqueur de lavage comprise). Cette correction a pour but de tenir compte de l'acide urique resté en dissolution dans la liqueur acide (*Schwanert*).

Les *méthodes de Salkowski-Ludwig* et *celle de Denigès* consistent à précipiter l'acide urique par une solution de nitrate d'argent ajoutée à l'urine préalablement traitée par la mixture magnésienne; à décomposer le précipité d'argent, et à peser ou apprécier volumétriquement l'acide urique mis en liberté.

On mélange 250 centimètres cubes d'urine à une solution ammoniacale de magnésie (1 p. de sulfate de magnésie en cristaux; 2 p. de sel ammoniac; 4 p. d'ammoniaque et 8 p. d'eau) : *on filtre aussitôt* et l'on mesure 240 cent. cub. de la liqueur qui correspondent à 200 cent. cub. d'urine primitive; on les précipite par une solution de nitrate d'argent à 3 pour 100 environ. Il se fait des flocons gélatineux qui se rassemblent bientôt si le nitrate d'argent est en excès. On filtre sur de bon papier, on lave à l'eau, puis filtre et précipité sont placés dans un ballon avec 200 cent. cubes d'eau et traités par un courant de H^2S en agitant de temps à autre; à la fin on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique; on porte à l'ébullition, on lave rapidement à fond, et l'on évapore à quelques centimètres cubes. Après 24 heures, on jette sur un filtre l'acide urique qui s'est précipité et on le sèche et pèse. On fait, comme

ci-dessus, la correction relative à la partie d'acide urique restée dans les eaux de lavage.

Si les urines étaient sucrées, il faudrait précipiter d'abord l'acide urique, comme il a été dit ci-dessus, par l'acétate de mercure et après décomposition de ce précipité par la chaux, suivre la méthode qu'on vient d'exposer, en appliquant la correction pour l'acide resté dissous.

Si les urines sont albumineuses, Esbach recommande de les acidifier de 2 pour 100 d'acide acétique cristallisable, de filtrer s'il le faut, et de les laisser dans un endroit frais ; après 3 jours, on jette sur un filtre, on lave avec un peu d'eau et d'alcool et on sèche à 110°. Cent cent. cubes d'urine retiennent dans ce cas $0^{gr},005$ d'acide urique. La correction doit être basée sur ce chiffre.

Dans le procédé précédent dû à Salkowski, avec modification de Ludwig, on dose par pesée l'acide urique précipité en tenant compte de la petite correction de celui qui reste dans le petit volume d'eaux mères. Denigès a rendu ce procédé plus rapide et plus sûr en appréciant volumétriquement l'acide urique. Pour cela le précipité d'acide lavé à l'eau acidulée (Eau 100 c. cubes ; SO^4H^2 = 20 gouttes) est égoutté, retiré du filtre avec les précautions connues, grâce à un petit jet d'eau bouillante, et reçu dans une capsule d'un litre ; on le dissout dans 10 à 15 gouttes de lessive de soude mêlée d'eau, on ajoute 800 cent. cubes d'eau au moins, puis aussitôt 10 cent. cubes d'acide sulfurique au cinquième. L'acide urique dissous, mais en état de précipitation en milieu acide, est alors très apte à s'oxyder par le permanganate de potasse (*Denigès* et *Blarez*). On verse goutte à goutte dans la liqueur une solution de permanganate décinormale ($3^{gr},17$ par litre) jusqu'à ce que la coloration rose persiste même au bout de 1 minute. Le nombre *n* de centimètres cubes de permanganate consommés multiplié par $0^{gr},0074$ indique la quantité d'acide urique contenu dans 100 cent. cub. d'urine. A cette quantité on peut ajouter $0^{gr},0025$, poids correspondant à la petite portion de cet acide resté en dissolution [1].

La *méthode d'Hopkins* est fondée sur la précipitation totale de l'acide urique de l'urine à l'état d'urate d'ammoniaque quand on *sature* ce liquide par le chlorure d'ammonium. On ajoute à l'urine du chlorure d'ammonium (30 grammes de sel pour 100 centimètres cubes d'urine). On sépare par filtration le précipité qui s'est formé et on le lave avec une solution saturée de sel ammoniac. Ce précipité est alors traité par l'eau bouillante et décomposé à chaud par l'acide chlorhydrique. L'acide urique qui se dépose est pesé et corrigé comme ci-dessus. Cette méthode donne des résultats aussi satisfaisants que la méthode de Salkowski.

[1] *Archiv. cliniques de Bordeaux*, 1894 ; et *Compt. rend. Acad. Sc.*, 14 mai 1887.

On a proposé d'autres méthodes plus rapides que les deux précédentes, mais moins exactes; nous mentionnerons seulement la suivante :

Les urines sont évaporées à sec au bain-marie, le résidu est lavé à l'alcool, pour enlever l'urée et la créatinine, puis délayé dans l'eau alcalisée. Dans cette liqueur, on dose l'azote par l'hypobromite *à chaud* comme dans la méthode Salkowski pour le dosage de l'urée. 246 centimètres cubes d'azote calculé sec à 0° et sous la pression de 760 millimètres correspondent à 1 gramme d'acide urique.

DOSAGE DE L'ACIDE HIPPURIQUE ET DE L'ACIDE BENZOÏQUE

Pour doser l'acide hippurique, 200 cent. cub. d'urine sont réduits au 10e au bain-marie ou mieux dans le vide partiel, et le résidu mêlé de 5 cent. cubes d'acide chlorhydrique est versé sur 50 gr. de plâtre calciné. La masse séchée à l'air sec et pulvérisée est épuisée par de l'éther exempt d'alcool et d'eau. On reprend par l'eau bouillante l'extrait laissé par l'évaporation de l'éther et l'on évapore au bain-marie. Par refroidissement, l'acide hippurique cristallise; s'il était un peu brun, on le décolorerait avec quelques bulles de chlore. On évapore, on reprend par de l'éther de pétrole qui enlève des traces d'acide benzoïque, on lave les cristaux avec un peu d'eau glacée, on sèche et pèse (*P. Cazeneuve*).

Si les urines étaient sucrées, il faudrait détruire d'abord la glycose par fermentation en présence de levure de bière.

Au cours du dosage de l'acide hippurique par la méthode qui vient d'être décrite, l'évaporation de l'éther de pétrole à basse température laisse pour résidu l'acide benzoïque qu'on peut rencontrer quelquefois à l'état libre dans les urines.

RECHERCHE ET DOSAGE DE LA CRÉATININE

Recherche de la créatinine. — On peut par l'acide phosphomolybdique précipiter la créatinine directement dans l'urine fortement acidifiée par HCl. Ce précipité, lavé à l'eau acidulée d'acide sulfurique, est bouilli avec de l'hydrate de baryum. On filtre, on sépare l'excès de baryte de la liqueur par un courant de CO^2 et l'on obtient, par concentration et addition de chlorure de zinc alcoolique, un précipité cristallin de chlorure de zinc et de créatinine (Voir p. 217).

On peut aussi évaporer l'urine au quart de son volume, filtrer, précipiter par l'acétate de plomb; enlever l'excès de plomb par H^2S; faire bouillir, refiltrer, neutraliser presque par la soude et ajouter alors du chlorure mercurique qui précipite la créatinine. On décompose par l'hydrogène sulfuré le composé mercuriel double mis en suspension dans l'eau : on filtre, décolore au noir, concentre beaucoup et précipite le

chlorhydrate de créatinine par l'alcool fort et en excès. On peut enlever HCl à ce sel en le faisant bouillir avec de l'hydrate plombique.

Pour caractériser la créatinine, on doit recourir à l'épreuve très sensible de Weyl (p. 217). La liqueur d'abord rubis [1] jaunit puis verdit. Elle donne alors du bleu de Prusse si on l'additionne d'acide acétique.

Dosage de la créatinine. — Pour la doser, Neubauer prend 500 cent. cub. d'urine qu'il chauffe à 100°, alcalinise avec un peu d'hydrate de barynm et additionne de chlorure barytique tant qu'il se fait un précipité. Il laisse refroidir, filtre et évapore rapidement dans le vide partiel à consistance sirupeuse. Ce sirop encore chaud est exactement mêlé à 80 cent. cubes d'alcool à 95° centésimaux, et la liqueur est abandonnée jusqu'au lendemain ; on filtre alors, et on ajoute 2/3 de cent. cube d'une solution alcoolique de chlorure de zinc. Après mélange, on abandonne en lieu frais. Au bout de quelques jours, on jette sur un filtre taré le précipité de chlorure de zinc et de créatinine qui s'est formé; on le lave à l'alcool tant qu'il passe du chlore, on le sèche et on le pèse. 100 parties de ce sel répondent à 62,44 parties de créatinine.

RECHERCHE ET DOSAGE DES COMPOSÉS XANTHIQUES

On rend l'urine fortement ammoniacale, on filtre et précipite par une solution de nitrate d'argent mêlé d'ammoniaque. Ce précipité, formé surtout d'urate, xanthate et hypoxanthate d'argent, est lavé à l'abri de la lumière et après avoir été délayé dans l'eau, décomposé par H^2S. La solution filtrée bouillante est évaporée et reprise par de l'eau acidulée de 1/30e d'acide sulfurique; l'acide urique reste comme résidu insoluble; une trace passe en dissolution, on la sépare en ajoutant un excès d'ammoniaque. Dans les liqueurs ainsi privées d'acide urique, on reprécipite de nouveau les corps xanthiques en saturant d'ammoniaque et ajoutant une nouvelle quantité de nitrate d'argent ammoniacal. On redissout à chaud dans de l'acide nitrique de densité 1,1 le précipité argentique formé; de cette liqueur il se sépare à froid du nitro-argentate de sarcine, tandis que la xanthine restée en solution ne précipite que par un excès d'ammoniaque. Ces deux précipités argentiques, mis en suspension dans l'eau, sont décomposés séparément par l'hydrogène sulfuré. Les deux liqueurs filtrées bouillantes laissent déposer par refroidissement la xanthine et la sarcine.

Nous avons donné dans cet Ouvrage, p. 203 et 205, les caractères qui permettent de reconnaître ces deux corps.

(1) La créatine ne donne pas cette coloration, mais, si on la recherchait, il est très facile de la transformer en créatinine (voir p. 216).

S'il s'agit de doser les composés xanthiques, on peut suivre la méthode de Denigès : elle consiste à précipiter à la fois tous les composés xanthiques et uriques par une solution ammoniaco-magnésienne de nitrate d'argent titré, à doser dans la liqueur filtrée la quantité d'argent résiduel[1], et à en déduire par différence celui qui est passé à l'état de composés xantho-uriques. On dose ensuite dans le précipité argentique formé l'acide urique qu'il contient au moyen du permanganate de potasse en liqueur acide, ainsi qu'on l'a dit précédemment (p. 643) et l'on déduit le poids des composés xanthiques de la différence des deux dosages.

Dans ce but on fait : 1° une solution de 150 gr. sel ammoniac, 100 gr. chlorure de magnésium, et de l'ammoniaque pure pour obtenir un litre. On mélange 250 cent. cubes de cette liqueur à 250 cent. cubes de nitrate d'argent décinormal ($8^{gr},5$ par litre). Désignons par A cette solution demi-décinormale magnésio-ammoniacale d'argent ; — 2° une solution de 8 grammes de cyanure de potassium pur dans 400 gr. d'eau et 10 cent. cub. d'ammoniaque ; on complète le demi-litre, on le titre alors avec la solution demi-décinormale d'argent, et on rectifie (Solution B).

On prend 100 cent. cubes d'urine et on y ajoute 25 cent. cubes de liqueur A. On agite et jette sur un petit filtre sans plis. Ce précipité contient tous les composés xanthiques et uriques. On prélève 100 cent. cubes du filtratum, correspondant à 80 cent. cubes d'urine, et l'on ajoute 10 cent. cubes de solution B, 10 gouttes d'une solution d'iodure de potassium à 20 pour 100, puis de l'azotate d'argent *décinormal* jusqu'à louche persistant. Soit q la quantité de liqueur *décinormale* versée ; en multipliant ce nombre q par $0^{gr},21$ on a, exprimé en acide urique, le poids, par litre d'urine, des composés xantho-uriques[2].

On dose ensuite, ainsi qu'il est dit p. 643, l'*acide urique* resté sur le filtre à l'état de sel d'argent mélangé aux xanthates. La différence du premier au second dosage donne, exprimé en acide urique, la dose des composés xanthiques par litre d'urine.

APPRÉCIATION DES BASES URINAIRES

A 100 cent. cubes d'urine bouillie on ajoute 25 cent. cubes d'acide chlorhydrique et 10 cent. cubes de solution à 10 pour 100 d'acide phosphotungstique, enfin 15 cent. cubes d'eau. Il se fait un précipité qu'on recueille sur le filtre et lave à l'eau chlorhydrique. Ce précipité

(1) Voir la méthode volumétrique spéciale du dosage de l'argent due à Denigès. *Compt. rend. Acad. sciences*, 26 décembre 1893.

(2) Voir pour les détails de cette méthode et de ce calcul : *Dosage des composés xantho-uriques*, par G. Denigès. *Arch. cliniques de Bordeaux*, 1894.

peut être séché et pesé ; il contient, sous forme de phosphotungstates, les peptones, créatinine, leucomaïnes diverses, albumoses et matières albuminoïdes incoagubles auxquelles son poids est proportionnel. On peut aussi, dans ce précipité, doser l'azote par la méthode de Kjeldahl.

RECHERCHE ET DOSAGE DE L'INDOGÈNE ET AUTRES PIGMENTS

Pour rechercher rapidement l'indogène, on mélange 20 cent. cubes d'urine avec un volume égal d'acide chlorhydrique ; on partage en trois tubes contenant chacun 20 cent. cubes et l'on ajoute au 1er une goutte, au 2e deux, au 3e trois gouttes d'une solution de chlorure de chaux au 10e. Si le n° 3 est le plus foncé, on continue à ajouter une goutte à chacun d'eux, jusqu'à ce que l'un des tubes T passe à un ton verdâtre et ne fonce plus. On prend alors le tube qui a reçu une goutte de chlorure de chaux de moins que T, on neutralise la liqueur par de la soude et l'on ajoute du carbonate sodique, qui précipite les phosphates, et entraîne le pigment formé. On jette sur un filtre, on lave tant qu'il y a réaction alcaline, on sèche et l'on épuise le résidu par du chloroforme bouillant. La solution chloroformique est alors comparée colorimétriquement à une solution titrée d'indigo contenant 0^{gr},010 de cette substance au litre, on étend cette liqueur jusqu'à égalité des teintes.

Pour la recherche de l'*urobiline* normale ou fébrile nous ne pouvons qu'indiquer le procédé de Méhu et la caractérisation de ces substances par leurs raies spectrales (p. 620).

POUVOIR RÉDUCTEUR DES URINES

Les urines non sucrées jouissent d'un pouvoir réducteur variable qu'elles doivent à une trace de glucose, d'acide glycuronique, de créatinine, et de matières extractives diverses. On peut le mesurer de la façon suivante : on maintient quelque temps au bain-marie 200 cent. cubes d'urine avec une quantité de liqueur cupropotassique suffisante pour les bien colorer. Après chauffage à 100°, on ajoute de l'acide sulfurique jusqu'à réaction acide, et enfin du sulfocyanure d'ammonium. Il se fait un précipité de sulfocyanure cuivreux proportionnel à l'oxyde de cuprosum qui s'est formé. On lave, sèche et pèse ce précipité. Son poids donne la mesure du pouvoir réducteur.

DOSAGE DE L'ACIDE OXALIQUE

Les petits cristaux d'oxalate de chaux qui se précipitent dans les urines neutres ou faiblement acides sont tout à fait caractéristiques au microscope par leur forme en enveloppes de lettre (voir p. 672).

Pour doser l'acide oxalique, à 500 cent. cubes d'urine on ajoute du sel ammoniac et de l'ammoniaque, puis un peu de chlorure de calcium. On concentre au bain-marie sans séparer le précipité qui s'est formé, et l'on ajoute 1/3 de volume d'alcool. Après 12 heures on jette sur le filtre, on lave à l'eau et à l'alcool pour enlever les sels solubles et les corps gras, enfin à l'acide acétique au 20e pour dissoudre les phosphates terreux. Le résidu est repris par de l'acide chlorhydrique au 15e qui dissout l'oxalate de chaux, et laisse l'acide urique. Cette solution acide, saturée d'ammoniaque, précipite l'oxalate de chaux. Ce sel est calciné et transformé en sulfate dont le poids permet de calculer l'acide oxalique.

CINQUANTE-QUATRIÈME LEÇON

RECHERCHE ET DOSAGE DES SUBSTANCES ORGANIQUES ANORMALES DES URINES.

Les matières albuminoïdes, le sang, les peptones, les acides et pigments biliaires, la leucine, la tyrosine, la glycose et autres matières sucrées, les acides gras, les substances grasses, etc. peuvent se rencontrer dans les urines pathologiques. On les dose par les méthodes suivantes.

RECHERCHE ET DOSAGE DES ALBUMINOÏDES

Recherche des albumines (*Albumines et globulines*). — 1° *Épreuve de l'ébullition.* — L'urine étant filtrée, si sa réaction est acide, on peut immédiatement la porter à 100°; si sa réaction est neutre ou alcaline, on doit aciduler très légèrement la liqueur par l'acide acétique et faire bouillir. Les urines albumineuses donnent un coagulum, un louche, ou une opalescence suivant leur richesse en albumines.

Un procédé plus sûr consiste à ajouter à l'urine la moitié de son vol. d'une solution saturée de sulfate de magnésie; en acidulant par l'acide acétique, l'albumine se précipite en partie à froid, et mieux encore à 100°.

2° *Épreuve par l'acide nitrique.* — Dans un verre à expérience on verse un peu d'acide nitrique étendu, et par-dessus, en évitant de la mélanger, quelques centimètres cubes de l'urine à examiner. Si cette urine est albumineuse, il se produit un anneau blanchâtre d'albumine précipitée au niveau de la couche de séparation des deux liquides [1].

3° *Épreuve par le ferrocyanure de potassium et l'acide acétique.*

[1] Les urines très riches en urates peuvent donner dans ces conditions un anneau d'acide urique : mais ce précipité ne se forme plus si l'on répète l'essai après avoir dilué l'urine de 2 volumes d'eau.

— Une urine albumineuse précipite ou se trouble lorsque, après l'avoir acidulée d'environ 2 pour 100 d'acide acétique, on y verse goutte à goutte une solution de ferrocyanure de potassium à 5 ou 10 pour 100.

4° *Procédé à l'acide picrique.* — Un bon procédé qualitatif est celui d'Esbach. Son réactif contient par litre : *Eau* 900; *Acide picrique* cristallisé $8^{gr}.5$; *Acide acétique*, à 1040 de densité, 100 cent. cubes. On ajoute 1 à 2 cent. cubes de cette liqueur à 2 ou 3 cent. cubes d'urine et l'on chauffe modérément. Cette méthode est d'une grande sensibilité même à froid : elle indique l'albumine par un trouble là où l'acide nitrique employé avec précaution peut n'en pas déceler.

5° *Procédé à l'iodomercurate.* — On peut encore se servir du réactif de Tanret ($32^{gr}.3$ d'*iodure de potassium* ; $13^{gr}.5$ de *sublimé* ; 200 cent. cub. d'*acide acétique cristallisable* ; *Eau Q. S.* pour faire un litre). On en verse un excès dans l'urine : s'il se forme un précipité qui ne se dissout ni par addition d'eau (qui dissoudrait l'acide urique précipité dans les urines riches en urates), ni par addition d'alcool, ni par agitation avec de l'éther, c'est que l'urine contient de l'albumine.

Dosage des albumines [1]. — 1° *Pesées.* — Pour l'albumine totale (*sérine et globuline*) le meilleur procédé consiste à ajouter à 50 ou 100 cent. cubes d'urine (suivant sa richesse en albumine), la moitié ou le quart de son volume d'une solution saturée de sulfate de magnésie, d'aciduler par l'acide acétique et de porter à l'ébullition. On laisse déposer et l'on recueille sur un filtre sans plis le précipité formé; on le lave successivement à l'eau, à l'alcool et à l'éther. Grâce à ces deux derniers agents, le coagulum se contracte si bien en un caillot unique qu'on peut l'enlever très exactement du papier avec une pince, le placer sur un verre de montre taré, le sécher à 110° et le peser sec.

2° *Liqueurs titrées.* — On peut aussi recourir aux méthodes moins sûres des liqueurs titrées. La *liqueur de Tanret* est formée de :

Iodure de potassium, $32^{gr}2$. — Sublimé, 13,5. — Eau distillée Q. S. pour faire 1 litre.

On mesure 10 cent. cub. d'urine. On prend d'autre part un compte-gouttes *normal* donnant des gouttes de 5 centigrammes ou 20 gouttes au centimètre cube, et l'on verse peu à peu le réactif précédent dans les 10 cent. cub. d'urine acidulés; lorsque le précipité qui se forme ne se redissout plus dans l'urine, on essaye sur une assiette de porcelaine une goutte du mélange avec une goutte d'une *liqueur témoin* con-

(1) Un procédé approximatif pour juger la quantité d'albumine consisterait, suivant Rünneberg, à appliquer la formule $A = 3,8\,(D - 1000) - 2,8$ où A indique le poids cherché d'albumine, en grammes et par litre, et D la densité de l'urine exprimée en grammes, ou le poids par litre. On ne ferait ainsi qu'une erreur de 1/1000e sur la quantité totale. Nous ne donnons ce procédé que sous les plus expresses réserves.

sistant en une solution de sublimé au 100°. Si toute l'albumine urinaire a été précipitée, le témoin donne avec une goutte du mélange un précipité d'iodure rouge de mercure. On déduit alors 3 gouttes du nombre de celles qui ont été employées (ces trois gouttes correspondent à un excès de liqueur titrante nécessaire pour que la réaction finale devienne sensible) et l'on calcule enfin la quantité d'albumine sachant que chaque goutte du réactif correspond à 0gr,005 d'albumine sèche.

On a souvent recours pour les appréciations rapides ou cliniques au procédé d'Esbach : dans un tube gradué spécial on verse jusqu'à un premier trait l'urine acidulée par l'acide acétique; puis, jusqu'à un second, le réactif d'Esbach (solution aqueuse contenant 2 pour 100 d'acide citrique et 1 pour 100 d'acide picrique) : on mélange bien, et on abandonne au repos pendant 24 h. Une graduation spéciale du tube donne, suivant la hauteur du précipité, la quantité d'albumine approximative.

Dosages séparés de l'albumine et de la globuline. — L'urine est additionnée de sulfate de magnésie en cristaux, jusqu'à saturation à la température du laboratoire : la globuline est précipitée; l'albumine reste en solution. On jette sur un filtre taré, on lave le précipité avec une solution saturée de sulfate de magnésie; on porte le filtre à une température de 110° : la globuline précipitée est ainsi coagulée. On lave alors sur le filtre avec de l'eau distillée pour enlever la totalité du sulfate de magnésie retenu par le précipité; on dessèche le résidu et on le pèse, on obtient ainsi le poids de la globuline. Le filtratum saturé de sulfate de magnésie est acidulé d'acide acétique et porté à l'ébullition : l'albumine se coagule : on jette sur un filtre taré; on lave pour enlever les sels, on dessèche et on pèse. Le poids correspond à l'albumine.

On peut encore saturer l'urine de sulfate d'ammoniaque et porter à 100° : l'albumine et la globuline sont coagulées : on jette sur un filtre taré, on lave pour enlever les sels, on dessèche et pèse; on obtient ainsi le poids des substances albuminoïdes coagulables totales. En retranchant le poids de globuline précédemment trouvé, on a celui de l'albumine.

Recherche des protéoses. — Avant de procéder à la recherche des protéoses si l'urine contient des substances albuminoïdes coagulables, il faut s'en débarrasser en portant à l'ébullition l'urine acidulée par l'acide acétique, et séparant le coagulum par le filtre.

Le filtratum donne-t-il la réaction du biuret, l'urine peut renfermer des protéoses. Pour les doser Devoto sature l'urine de sulfate d'ammoniaque, porte à l'ébullition et filtre. Le précipité contient les substances albuminoïdes coagulables et les protéoses. Le filtratum contient les peptones qu'on y mettra en évidence par la réaction du biuret. Le précipité

resté sur le filtre est lavé avec une solution saturée de sulfate d'ammoniaque et repris par l'eau. Elle dissout les protéoses qu'on met en évidence dans cette liqueur aqueuse : 1° par la réaction du biuret; 2° par les trois réactions protéosiques (p. 137). Si les protéoses sont un peu abondantes, on les dosera en dialysant leur solution tant qu'il passe de l'acide sulfurique, puis évaporant les liqueurs, séchant et pesant.

Séparation de la mucine. — On la précipite en faisant bouillir un instant l'urine avec 1/20e de son volume d'acide acétique, puis laissant se former le dépôt à froid. On décante de temps à autre en remplaçant la partie claire par de l'eau acidulée, et l'on ajoute finalement de l'alcool avec un peu d'acide acétique qui fait contracter la mucine et permet de la jeter sur un filtre et de la laver finalement à l'éther; on la pèse après dessiccation. S'il s'agissait de débarrasser une urine de toute sa mucine, il faudrait la précipiter par le sous-acétate de plomb.

Recherche du sang; de l'hémoglobine. — Le procédé le plus simple pour reconnaître le sang dans une urine consiste dans l'emploi du spectroscope (p. 364). D'après Salkowski, l'urine sanguinolente présente les deux bandes caractéristiques de l'oxyhémoglobine, avec ou sans celles de la méthémoglobine. Quant à la bande de l'hématine elle résulte toujours de l'action des réactifs.

Lorsqu'on chauffe à l'ébullition une urine neutre ou légèrement acide contenant du sang, on obtient un précipité d'albumine et d'hématine. Si l'on ajoute à chaud de la soude ou de la potasse, le liquide se clarifie, présente une teinte verdâtre quand on l'examine en couche mince, et dépose un précipité rougeâtre avec teinte verte si on le regarde sous une incidence convenable. Ce précipité séparé par filtration peut servir à essayer la réaction des cristaux d'hémine (p. 371).

Pour distinguer dans l'urine l'hémoglobine, la méthémoglobine et les pigments biliaires qu'elle peut contenir, Neubauer conseille de séparer le pigment biliaire en ajoutant à l'urine un peu d'ammoniaque et de chlorure calcique, et, après filtration, de précipiter la méthémoglobine par le sous-acétate de plomb : l'hémoglobine reste dans la liqueur. On extrait la méthémoglobine en traitant par le carbonate de sodium le précipité formé par le sous-acétate plombique.

SOUFRE NEUTRE; SOUFRE TOTAL — RAPPORT DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE A L'AZOTE TOTAL

Le soufre urinaire provient, on le sait, de la désassimilation des albuminoïdes et lui est à peu près proportionnel. Les urines contiennent ce soufre sous trois états : 1° à l'état de sulfates; 2° sous forme

de composés, généralement phénoliques, sulfoconjugués; 3° sous forme de soufre neutre ou organique tel qu'il existe par exemple dans la cystine. Il est possible de doser le soufre existant dans les urines sous chacun de ces trois états et nous y reviendrons plus loin. Le soufre neutre est donné par la différence du soufre des sulfates de l'urine bouillie avec l'acide chlorhydrique, et le soufre total obtenu en calcinant le résidu urinaire avec du nitre.

Le soufre des sulfates et phénolsulfates représente, d'après A. Robin et Van den Velden, les 9 dixièmes du soufre total.

Le *rapport de l'acide phosphorique éliminé à l'azote total* serait, d'après Zuelzer, de 18 à 20 pour 100. Il s'élèverait à 30 pour 100 chez les enfants à la mamelle, et s'abaisserait chez le vieillard à 6,5 pour 100. On admet que chez l'adulte, quand ce rapport dépasse 25 pour 100, c'est-à-dire quand le poids de P^2O^5 est plus du quart de celui de l'azote total, il y a phosphaturie.

RECHERCHE DES PIGMENTS BILIAIRES

Nous avons indiqué, à propos de la bile, comment on sépare les pigments biliaires (p. 560 et suiv.). Pour rechercher des traces de bilirubine, il faut évaporer l'urine en présence d'acide chlorhydrique, reprendre le résidu par le chloroforme, évaporer ce dissolvant et ajouter deux ou trois gouttes d'acide sulfurique et autant de nitrite de soude; il se développe une belle coloration émeraude persistant même à chaud.

Il est difficile de doser ces pigments. On peut toutefois les précipiter dans l'urine par le sous-acétate de plomb, traiter le précipité plombique par de l'acide chlorhydrique, et épuiser la masse par le chloroforme. La comparaison de cette liqueur avec un type coloré peut renseigner sur les proportions relatives de bilirubine.

RECHERCHE DES ACIDES BILIAIRES

En parlant de la bile nous avons déjà donné diverses réactions qui servent à caractériser ces acides (p. 567). On peut les extraire des urines dans les cas d'ictère. Le meilleur procédé est celui de Salkowski. On prend 1 ou 2 litres au moins d'urine qu'on évapore. On épuise le résidu par de l'alcool; on distille cette solution et l'on reprend ce second extrait par l'alcool absolu. Le produit de l'évaporation est traité par l'eau et filtré; la liqueur est précipitée par le sous-acétate de plomb ammoniacal sans excès. Le précipité qui se forme est séché modérément et mis à digérer dans l'alcool bouillant qui dissout les sels biliaires plombiques. La solution alcoolique étendue d'eau est alors précipitée par le carbonate de soude qui sépare le plomb; la liqueur évaporée à sec et

reprise par l'alcool bouillant, livre à ce dissolvant les biliates de soude qu'on précipite à l'état résineux en ajoutant un excès d'éther. La réaction de Pettenkoffer et les caractères déjà indiqués permettent de reconnaître définitivement les acides biliaires.

RECHERCHE DE LA LEUCINE; DE LA TYROSINE

On précipite par le sous-acétate de plomb les urines que l'on soupçonne contenir ces deux substances. La liqueur filtrée, privée de l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, est évaporée jusqu'à consistance sirupeuse et traitée par l'ammoniaque. La solution ammoniacale est évaporée au bain-marie, et le résidu sirupeux est abandonné pendant plusieurs jours dans un lieu frais. La leucine et la tyrosine se déposent à l'état de mélange. On a déjà donné leurs formes cristallines et leurs réactions, et dit comment on les sépare.

RECHERCHE DE L'ACIDE SALICYLIQUE ET DE L'ACIDE SALICYLURIQUE

Ces deux acides ne se trouvent dans les urines qu'à la suite de la médicamentation salicylique ou lactée.

On peut les doser par le procédé suivant : l'urine est évaporée à 40° dans le vide au 10e de son volume. L'extrait acidulé d'acide phosphorique est épuisé par l'éther. Celui-ci est filtré, distillé, et le résidu qu'il laisse est repris par l'eau bouillante, et divisé en deux parts A et B. Un dosage acidimétrique fait sur la portion A donne la somme des deux acides salicylique et salicylurique. La portion B est chauffée à 140° pendant 2 heures. L'acide salicylique disparaît entièrement; il ne reste plus que l'acide salicylurique qu'on peut redissoudre par l'éther et doser à son tour alcalimétriquement.

Pour 100 parties d'acide salicylique ingéré on trouve dans les urines, 70 à 80 parties d'acide salicylique ou salicylurique. Ce dernier représente 18 à 30 pour 100 de la quantité totale de ces acides qui est passée dans les urines [1].

RECHERCHE ET DOSAGE DES MATIÈRES SUCRÉES ET DEXTRINIQUES

On peut trouver dans les urines pathologiques la glycose, la lévulose, la lactose, l'inosite, la dextrine, la gomme :

Glycose. — Les diverses méthodes de dosage de cette substance : réactif cupro-potassique, réaction de Knapp, fermentation alcoolique, réactif au sous-nitrate de bismuth, etc., servent aussi à reconnaître la glycose. Nous ne nous étendrons donc pas sur ces procédés qualitatifs.

[1] Thèse de Mlle G. Chopin, Paris, 1889.

Quand il y a très peu de glycose dans une urine ou dans une humeur (moins de 2 à 3 pour 1000), sa recherche est difficile. Voici comment Abelès a pu démontrer la présence de très faibles proportions de glycose dans les urines normales : 20 litres d'urine sont concentrés au tiers à basse température et précipités par un petit excès d'acétate basique de plomb. On filtre, on réduit encore de moitié et l'on ajoute un petit excès d'ammoniaque. Le précipité qui se forme, lavé et séché au bain-marie, est broyé avec de l'acide sulfurique au dixième. L'excès d'acide sulfurique est précipité par l'acétate neutre de plomb ; après filtration, le plomb est enlevé par H^2S. Le liquide filtré est distillé à la trompe sous faible pression tant qu'il contient de l'acide acétique. On peut alors caractériser la glycose dans la liqueur où on l'a ainsi concentrée.

Diverses méthodes permettent de doser la glycose urinaire : 1° le polarimètre ou le saccharimètre, 2° la fermentation, 3° les procédés chimiques.

(*a*) *Polarimètre*. — Il serait trop long ici de décrire les divers saccharimètres. Après avoir décoloré l'urine par du sous-acétate de plomb et filtré (on tient compte de la dilution), on la verse dans le tube de l'appareil et on mesure la déviation. Nous nous bornerons à dire qu'avec les saccharimètres français de Soleil et de Laurent, il suffit, lorsqu'on emploie le tube de 2 décimètres, de multiplier le degré observé par 2,222, pour avoir la quantité de glycose par litre de solution employée. Si le tube à travers lequel on observe est de 1 décimètre, on multipliera le degré par le double de ce coefficient.

Avec les meilleurs instruments, on ne saurait reconnaître ainsi avec certitude moins de 3 grammes de glycose au litre.

Si les urines sont albumineuses en même temps que sucrées, il faut au préalable coaguler l'albumine en les portant à l'ébullition en présence d'un peu d'acide acétique et de chlorure de calcium.

Lorsqu'elles contiennent de l'inosite, la méthode est infidèle à moins qu'on n'évapore les urines à siccité et qu'on n'extraie la glycose par de l'alcool à 85° centésimaux qui laisse l'inosite dans le résidu.

(*b*) *Fermentation*. — Antweiler et Breidenbend ont proposé pour rendre la fermentation rapide et complète, d'opérer comme il suit : on ajoute à 100 cent. cubes d'urine sucrée 2 gr. de sel de Seignette, 2 gr. de potasse et 5 gr. de levure de bière fraîche. On laisse fermenter à 30°. Au bout de 6 heures tout le sucre a disparu. On distille la liqueur et on en prend le titre alcoolique. On peut aussi doser par perte l'acide carbonique produit pendant la fermentation en faisant passer les gaz à travers un tube à ponce sulfurique ou une fiole B (fig. 85) à demi remplie de cet acide qui arrête les vapeurs d'eau et d'alcool. On doit à la fin

faire circuler un courant d'air à travers tout l'appareil pour chasser le gaz carbonique restant. Le poids perdu multiplié par 2,045 donne celui de la glycose primitive.

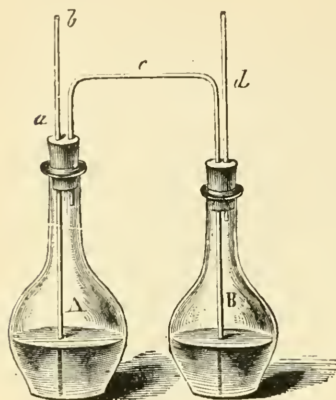


Fig 85. — Appareil à fermentation pour doser la glycose des urines diabétiques.

(c) *Réactif cupropotassique.* — La méthode la plus généralement employée pour reconnaître ou doser le sucre consiste dans l'emploi du *réactif cupropotassique* (*Liqueur de Bareswill, de Fehling, de Fromherz*, etc.). On prépare cette liqueur de la façon suivante : on dissout 200 gr. de sel de Seignette (tartrate sodico-potassique) dans 200 grammes d'eau et on ajoute 300 gr. de lessive de soude à 24° Bé. On fait d'autre part dissoudre 34gr,6 de sulfate de cuivre, purifié par deux cristallisations et séché à l'air ambiant, dans 200 gr. d'eau, et l'on verse peu à peu cette solution dans la première. On ajoute enfin de l'eau distillée jusqu'à obtenir un litre. Un cent. cube de cette liqueur est réduit et décoloré à l'ébullition par 0gr,005 de glucose [1].

L'hydrate jaune d'oxydule, ou l'oxyde anhydre de couleur rouge cuivre qui se précipite à chaud, permettent de caractériser facilement le sucre dans les liqueurs aqueuses qui en contiennent à peine 1 pour 1 000. Mais dans les urines il arrive souvent que l'oxydule formé se précipite mal ou ne donne qu'un liquide trouble, jaune verdâtre et dichroïque. Dans ces cas, la détermination peut être douteuse, même pour des urines contenant 10 gr. de sucre au litre. Il convient de précipiter d'abord ces urines par le sous-acétate de plomb, d'enlever l'excès de plomb par l'acide sulfurique et, après avoir neutralisé la liqueur et filtré, de recourir seulement alors au réactif cupropotassique [2].

Pour faire un dosage, on mesure exactement à la pipette graduée 10 cent. cub. de réactif cupropotassique, que l'on place dans une petite capsule de porcelaine et qu'on étend de 30 cent. cub. d'eau. L'urine à doser, elle-même étendue, en mesurant exactement, de 5 à 10 volumes

[1] On peut garder séparément les deux dissolutions propres à former le réactif, et ne les mélanger que lorsqu'on veut en faire usage. On évite ainsi l'altération de la liqueur.

[2] On n'enlève pas ainsi la créatinine, l'une des substances qui maintiennent l'oxydule en dissolution. Dans les cas exceptionnels, on pourrait traiter les urines acidifiées par l'acide phosphomolybdique qui précipite la créatinine et la majeure partie des matières extractives, priver la liqueur d'acide phosphomolybdique par un lait de chaux, sécher et suivre la méthode ci-dessus. La défécation par le sous-acétate est indispensable si les malades ont été chloroformés, ont pris du chloral, de la térébenthine, du copahu, de la rhubarbe.

d'eau ([1]), est placée dans une burette graduée ; le réactif cuprique étant porté à l'ébullition, on y verse goutte à goutte l'urine diluée tant que la liqueur bleue de la capsule n'est pas totalement décolorée. On reconnait que ce moment approche lorsque l'oxydule rouge se précipite facilement au fond de la capsule, et l'on s'assure de la fin de la réaction en laissant tomber, du bout d'une baguette de verre, une trace de la liqueur chaude sur une goutte de ferrocyanure de potassium étendu qui se colore en brun plus ou moins foncé tant que la réduction est incomplète. Quand la liqueur bouillante est devenue jaunâtre, on ne colore plus le ferrocyanure, on lit le volume d'urine diluée employé pour la décoloration. Ce volume contient $0^{gr},005 \times 10$ ou 5 centigr. de glycose. Il ne reste plus qu'à calculer le poids de sucre au litre.

Employée avec les précautions ci-dessus indiquées, la liqueur cupropotassique est plus exacte que le polarimètre.

Dans les cas où, pour une cause ou une autre, la fin de la réaction est difficile à saisir, on peut recourir au *réactif de Knapp*. On dissout dans l'eau 10 gr. de cyanure de mercure pur et séché à 100° ; on ajoute à cette solution 10 cent. cubes de lessive de potasse de densité 1,145 (28° Bé) et l'on étend à 1 litre. 40 cent. cubes de cette solution déposent à l'ébullition tout leur mercure sous l'action de $0^{gr},1$ de glycose.

On prend donc dans une capsule 40 cent. cub. du réactif de Knapp et l'on y verse à chaud et goutte à goutte l'urine sucrée diluée d'un volume connu d'eau et contenue dans une burette graduée. De temps en temps on prélève une goutte du mélange, on la laisse tomber sur du papier à filtre, et l'on touche la tache formée avec une solution faible de sulfure ammonique : tant qu'il y a du mercure en solution la goutte brunit ; quand ce phénomène n'a plus lieu, on lit le volume d'urine employé ; il répond à 100 milligrammes de sucre.

Le *réactif* dit *de Bœttger*, modifié par Nylander, se prépare en dissolvant 2 gr. de sous-nitrate de bismuth et 4 gr. de sel de Seignette dans une solution de 8 gr. de soude anhydre en 100 cent. cubes d'eau. Il noircit à chaud en présence de la glycose. C'est un réactif très sensible, mais seulement qualitatif. Il s'altère assez vite.

E. Fischer a donné pour rechercher la glycose, et en général les composés aldéhydiques analogues, une réaction qui peut être ici utilisée : On introduit dans un tube 3 à 4 décigrammes de chlorhydrate de phénylhydrazine, 1 gr. d'acétate de soude et de l'eau. On chauffe doucement et l'on ajoute un volume égal de l'urine à essayer. Si elle contient beaucoup de sucre il se fait au bout de quelques instants soit un précipité cristallin d'aiguilles jaunes isolées ou groupées, soit des masses

([1]) La liqueur réductrice ne doit pas contenir au delà de 5 pour 1000 de sucre.

mamelonnées. S'il y en a très peu, ce précipité n'apparaît qu'après quelques heures. Les aiguilles microscopiques isolées ou en groupe sont seules caractéristiques; elles fondent à 205°.

Lévulose. — Lorsqu'une urine qui a été reconnue sucrée au réactif cupropotassique, examinée ensuite au polarimètre, dévie à gauche le plan de polarisation, on ne le dévie à droite que d'une quantité trop faible qui ne correspond pas à la glycose calculée, on peut soupçonner que cette urine contient de la lévulose.

On pourra la séparer, à l'état de lévulose-phénylhydrazine, par la réaction de Fischer que nous venons d'indiquer. On peut aussi en calculer la proportion par les formules qui servent dans l'industrie à reconnaître les mélanges de glucose et de lévulose.

Lactose. — Le lactose est difficile à caractériser dans les urines. Hofmeister l'a isolée en nature de la façon suivante : l'urine est précipitée par l'acétate neutre de plomb ; la liqueur concentrée est traitée par du sous-acétate de plomb et de l'ammoniaque tant qu'il y a précipité; celui-ci est décomposé par H^2S; la liqueur filtrée à chaud est agitée avec de l'oxyde d'argent récent pour saturer les acides chlorhydrique et phosphorique qu'avait entraînés le plomb. On filtre, on neutralise avec du carbonate de baryum, on concentre à l'état de sirop et l'on précipite enfin le lactose par l'alcool à 90°. Le liquide surnageant donne, lorsqu'on le concentre, une quantité nouvelle de sucre de lait. On caractérise cette substance par ses propriétés bien connues.

Inosite. — Pour rechercher l'inosite, on précipite d'abord l'urine par l'acétate de plomb, on filtre et l'on ajoute à la liqueur, au besoin concentrée, de l'acétate basique. Ce second précipité recueilli après 48 heures et lavé est décomposé par H^2S, puis abandonné 24 h. sans filtrer pour séparer l'acide urique; on concentre alors fortement, enfin l'on ajoute de l'alcool absolu. L'inosite qui se précipite à l'état impur est dissoute dans très peu d'eau, additionnée de 7 à 8 pour 100 d'acide azotique qui la décolore, puis de 4 à 5 volumes d'alcool et d'un volume d'éther. Elle se précipite ainsi à l'état pur et cristallisé. Nous avons donné (*Cours de chimie*, t. II, p. 412) les moyens de la caractériser.

Dextrine. — Une urine dextrinique ne réduit que très difficilement et lentement le réactif cupropotassique; la liqueur devient peu à peu verte, jaune et brune. Elle agit sur le plan de polarisation même après que la fermentation alcoolique en a détruit le sucre.

Pour extraire la dextrine, on concentre l'urine au 10e, et l'on ajoute un peu de potasse alcoolique et de l'alcool tant qu'il se fait un précipité; celui-ci étant redissous dans l'acide acétique, on précipite de nouveau

la dextrine par l'alcool très concentré. La glycose, s'il y en a, reste en dissolution. On caractérise la dextrine par ses propriétés.

Éther acétylacétique. — La présence de cet éther dans les urines se reconnaît à ce qu'elles se colorent en rouge par le perchlorure de fer étendu. Toutefois pour qu'elle soit probante, il faut faire cette réaction non avec l'urine même, mais avec le produit de sa distillation. A cet effet, on distille le tiers des urines, on agite le distillatum avec de l'éther, on laisse évaporer ce dissolvant et sur le résidu neutralisé exactement on fait agir le perchlorure étendu. Sans ces précautions, les acides acétique, butyrique et β-oxybutyrique donneraient la même coloration rouge, ainsi que l'urine des malades qui ont pris de l'antipyrine, du salol, de l'acide salicylique, du phénol, de la thalline, etc.

MATIÈRES GRASSES DES URINES

Les matières grasses des urines lactescentes ou chyleuses peuvent être observées au microscope et déterminées par leurs caractères. On peut aussi évaporer ces urines sur un peu de sable, et après dessiccation, reprendre le résidu par de l'éther. Celui-ci dissout à la fois les graisses, la lécithine, la cholestérine et quelques matières extractives. On évapore, on lave à l'eau le résidu séché et pesé, et l'on sépare ces trois groupes de substances comme on l'a dit pages 300 et 318.

CINQUANTE-CINQUIÈME LEÇON

DOSAGE DES MATIÈRES MINÉRALES URINAIRES. — RECHERCHE DE CORPS ÉTRANGERS D'ORIGINE ALIMENTAIRE OU MÉDICAMENTEUSE

Les corps minéraux dont on a généralement intérêt à suivre les variations journalières dans les urines sont le chlore et les chlorures; l'acide sulfurique et le soufre incomplètement oxydé; l'acide phosphorique; la potasse et la soude; la chaux et la magnésie; l'ammoniaque et quelques autres corps peu importants (silice, nitrites, fer, etc.). On donnera p. 661 la méthode pour déterminer le poids total des cendres.

DOSAGE DU CHLORE ET DES CHLORURES

Les chlorures de l'urine peuvent être dosés par deux procédés volumétriques : l'un directement applicable, l'autre nécessitant une dessiccation et une incinération.

La *première méthode* consiste essentiellement à ajouter aux urines acidifiées une quantité connue d'une solution titrée de nitrate d'argent en excès (c'est-à-dire plus que suffisante pour précipiter la totalité des chlorures des urines), et dans la liqueur, débarrassée du précipité de chlorure d'argent, à doser l'excès de sel d'argent par un procédé volumétrique convenable.

Ce dosage repose sur ce fait que si dans une solution contenant des sels solubles d'argent et de fer on verse un sulfocyanure, le sel d'Ag alcalin sera totalement précipité avant qu'il se fasse même une trace de sulfocyanure rouge de fer. Pour réaliser par ce procédé le dosage volumétrique des chlorures de l'urine, on se sert des liqueurs suivantes :

(*a*) Une solution aqueuse de *nitrate d'argent*, contenant 29^{gr},075 de ce sel par litre : 1 centimètre cube de cette solution correspond à 0^{gr},01 de NaCl ou à 0,00607 de Cl.

(*b*) Une solution aqueuse de *sulfocyanure d'ammonium* telle que 25 cent. cubes précipitent 10 cent. cubes de la solution d'argent. Pour l'obtenir on dissout 6 gr. de sulfocyanure dans 1 litre d'eau, et on titre avec la liqueur d'argent (*a*) en présence d'un sel de fer, comme il sera dit ci-dessous ; on arrive au titre voulu par addition d'une quantité convenable d'eau.

(*c*) Une solution d'*alun de fer* saturée à la température du laboratoire et bien exempte de chlore.

(*d*) De l'*acide nitrique* exempt de chlore, ayant une densité égale à 1,2.

Dans un ballon jaugé de 100 cent. cubes on introduit 10 cent. cubes d'urine, environ 50 cent. cubes d'eau, 5 cent. cubes d'acide nitrique (*d*); enfin 20 cent. cubes de la solution d'argent (*a*). On agite ce mélange et on remplit le ballon avec de l'eau distillée jusqu'au trait 100. On agite de nouveau pour bien mélanger et l'on jette sur un filtre. On prend une partie du filtratum, par exemple 80 cent. cubes (c'est-à-dire les 4/5) et on dose le sel d'argent. Pour cela, on ajoute 5 cent. cubes de la solution d'alun de fer (*c*), puis goutte à goutte la solution de sulfocyanure (*b*) jusqu'à apparition d'une coloration rouge persistante. Supposons qu'il ait fallu ajouter 3 cent. cubes de cette solution de sulfocyanure. Les 80 centimètres du filtratum contenaient donc une quantité de sel d'argent correspondant à 3 cent. cubes de la solution du sulfocyanure. Or 1 cent. cube de cette solution correspond à 0^{cc},4 de la liqueur d'argent (*a*). Donc les 80 cent. cubes du filtratum contenaient 1^{cc},2 de la liqueur (*a*). Les 100 cent. cubes, c'est-à-dire la totalité du filtratum en contenaient donc 1^{cc},5.

Des 20 cent. cubes de la solution d'argent que nous avons ajoutés à l'urine, 18^{cc},5 ont donc été employés à précipiter les chlorures. Or cette solution d'argent est telle que 1 cent. cube correspond à 1 centigramme

de NaCl ou à 0gr,00607 de Cl. Donc les 10 cent. cubes d'urine contenaient 0gr,185 de NaCl ou 0gr,00607 × 18,5 de Cl.

La *seconde méthode* repose sur les données suivantes : Lorsque dans une liqueur *neutre* contenant des chlorures et du chromate de potasse on verse une solution de nitrate d'argent, on précipite exclusivement les chlorures, et le précipité rouge brique de chromate d'argent n'apparait que lorsque la totalité de ces chlorures a été précipitée. Mais ce procédé ne peut pas être directement appliqué à l'urine. En effet si la liqueur est acidifiée, la réaction du chromate ne se produit pas ; si elle est neutre, les urates, la xanthine, diverses autres substances organiques de l'urine sont précipités aussi par l'argent.

Il faut donc se débarrasser de ces composés organiques grâce à l'incinération. Elle doit être faite à aussi basse température que possible et en présence d'un alcali pour ne pas perdre de chlore.

On prend 10 cent. cub. d'urine, on ajoute environ 1 gr. de carbonate de soude exempt de chlorures, et 1 gr. de salpêtre pur (ce dernier pour faciliter la combustion des matières organiques) ; on évapore à siccité, et l'on carbonise le résidu en évitant soigneusement de dépasser la température du rouge sombre. Quand le charbon n'émet plus de gaz odorants on lave à l'eau bouillante et l'on l'incinère à part. On ajoute à ces cendres les eaux de lavage et on évapore.

On obtient ainsi des cendres contenant la totalité des chlorures, les phosphates non réduits et en général les sels minéraux de l'urine, le carbonate de soude et la potasse ajoutée. On dissout ces cendres dans l'eau. La liqueur ainsi obtenue est fortement alcaline ; on la neutralise, on la filtre et on l'additionne de quelques gouttes d'une solution de chromate de potasse, enfin l'on verse goutte à goutte la solution titrée d'azotate d'argent (*a*) jusqu'à apparition de la coloration du chromate rouge. Supposons qu'il ait fallu employer 16 cent. cub. de la liqueur d'argent, nous en conclurons que les 10 cent. cubes d'urine contenaient 0gr,16 de chlorures exprimés en chlorure de sodium ou 0gr,00607 × 16 de Cl.

DOSAGE DE L'ACIDE SULFURIQUE ET DU SOUFRE TOTAL

Acide sulfurique. — On sait que l'acide sulfurique existe dans l'urine sous deux états : acide sulfurique des sulfates ; acide sulfurique des phénols-sulfates.

Pour doser la totalité de l'acide sulfurique, on opère sur 100 cent. cubes d'urine filtrée ; on ajoute 5 cent. cubes d'acide chlorhydrique concentré, et l'on fait bouillir un quart d'heure environ. A cette liqueur maintenue à la température d'ébullition on ajoute 2 cent. cubes d'une solution

saturée de chlorure de baryum, et on laisse le précipité se déposer à chaud. On filtre, on lave à l'eau, à l'alcool, à l'éther, on dessèche et pèse.

Pour doser séparément l'acide sulfurique des sulfates et celui des phénols-sulfates, on peut employer la méthode de Baumann, ou mieux encore, celle de Salkowski.

Baumann acidule l'urine par l'acide acétique, et la traite à chaud par le chlorure de baryum : l'acide sulfurique des sulfates, et celui-là seul, est précipité à l'état de sulfate de baryte ; on sépare par le filtre, lave, dessèche et pèse. Le filtratum est acidulé par l'acide chlorhydrique et porté à l'ébullition : dans ces conditions les phénols-sulfates sont décomposés, leur acide sulfurique mis en liberté est précipité, par le sel de baryum de la liqueur, à l'état de sulfate de baryte qu'on sépare par le filtre, lave, sèche et pèse.

Salkowski opère de la façon suivante : on fait un mélange de 2 volumes d'une solution d'hydrate de baryum et de 1 volume de chlorure de baryum saturés à froid. On verse 100 cent. cubes de ce mélange dans 100 cent. cubes d'urine, on filtre et prélève avant lavage 160 cent. cubes du liquide filtré qu'on met à part. On lave le précipité barytique obtenu, à l'eau, puis à l'eau acidulée d'acide nitrique. Le sulfate de baryte qui reste est pesé. Il correspond à l'acide des sulfates minéraux.

Les 160 cent. cubes prélevés de la liqueur filtrée précédente correspondent à 80 cent. cub. d'urine primitive. Ils sont fortement acidifiés d'acide chlorhydrique (10 vol. pour 100) et chauffés au bain-marie tant que le liquide reste rouge. Le sulfate de baryte formé correspond à l'acide des phénols-sulfates qui se décomposent dans ces conditions. On lave le précipité comme dans le cas précédent, on le sèche et on le pèse.

Dosage du soufre total. — Pour le dosage du soufre total, on incinère les urines avec du nitre et du carbonate de soude, comme il a été dit pour la recherche du chlore, et l'on dose ensuite les sulfates dans les cendres. Si du soufre total ainsi déterminé l'on déduit celui qui répond aux sulfates et phénols-sulfates, on a par différence, le soufre dit *neutre* (soufre de la taurine, de la cystine, des acides biliaires, des matières extractives, etc.).

Il est des urines spéciales, les urines de chien par exemple, où l'on doit doser le soufre sous une autre forme encore. Ce sont celles qui contiennent des *hyposulfites*. On les reconnaît à ce qu'elles noircissent complètement lorsqu'on les fait bouillir avec du nitrate d'argent. Dans ce cas, on procède d'abord au dosage du *soufre total* dans 100 cent. cub. d'urine, et l'on refait ce dosage dans 100 autres cent. cub. après les avoir fait bouillir quelque temps avec le 10[e] de leur volume d'acide chlorhydrique. La différence de ces deux dosages donne la moitié du soufre des hyposulfites urinaires, moitié perdue à l'état d'acide sulfureux.

DOSAGE DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE ET DU PHOSPHORE INCOMPLÈTEMENT OXYDÉ

La meilleure méthode pour doser l'acide phosphorique est celle de Lecomte. Le principe de cette méthode est le suivant : une solution de phosphates contenant de l'acide acétique libre, donne avec les sels d'urane un précipité de phosphate d'urane insoluble dans l'acide acétique, mais soluble dans les acides minéraux. D'autre part, lorsqu'une liqueur acétique contient à la fois des phosphates et du ferrocyanure de potassium, les sels d'urane en précipitent d'abord et exclusivement les phosphates, et ne laissent apparaître de coloration brune que lorsque la totalité des phosphates est précipitée. On prépare les liqueurs suivantes :

a. Une liqueur titrée de phosphate de soude contenant 2 milligrammes d'acide phosphorique anhydre P^2O^5 par centimètre cube. Il suffit pour cela de peser exactement $10^{gr},085$ de phosphate de soude ordinaire récemment recristallisé, non effleuri, et séché en le laissant 24 heures, sous une cloche, en présence du même phosphate effleuri. On dissout ces $10^{gr},085$ dans l'eau de façon à obtenir 1 litre.

b. Une solution acétique d'acétate de soude contenant 10 grammes d'acide acétique cristallisable dans 100 centimètres cubes.

c. Une solution titrée d'urane telle que 20 cent. cubes de cette solution précipitent exactement $0^{gr},1$ d'acide phosphorique anhydre P^2O^5, soit 50 cent. cubes de la solution titrée de phosphate de soude *a*. Pour préparer cette solution on dissout environ 35 grammes d'acétate d'urane dans l'eau ; on ajoute une quantité d'acide acétique suffisante pour le dissoudre et de l'eau pour faire un litre. Pour amener cette solution au titre exact, on titre la solution phosphatée *a* comme il sera dit plus loin, et l'on dilue la solution d'urane avec une quantité convenable d'eau.

A 50 centimètres cubes d'urine on ajoute 5 cent. cub. de la solution acétique d'acétate de soude *b* et on chauffe ce mélange au bain-marie. On laisse alors tomber goutte à goutte la solution d'urane titrée *c* tant que le précipité qui se forme semble augmenter. On prélève de temps à autre avec une baguette une goutte de ce mélange : on la dépose sur une assiette légèrement vaselinée, et on la touche avec une trace de solution de ferrocyanure de potassium. Tant que l'acétate d'urane n'est pas en excès, la goutte reste incolore ; elle brunit dès qu'on a versé assez de liqueur uranique. On recommence s'il le faut le titrage pour plus de précision.

On connaît ainsi la quantité de la solution d'urane nécessaire pour précipiter la totalité des phosphates de l'urine considérée. On en déduit sans difficulté la quantité de ces phosphates en comparant avec une liqueur de phosphate de soude titrée.

Lorsqu'on veut déterminer séparément l'acide phosphorique uni aux sels terreux, on fait un dosage d'acide phosphorique total, puis dans un autre volume d'urine, on ajoute de l'ammoniaque pour précipiter les phosphates terreux. Après 12 heures, on sépare le dépôt formé, et l'on dose, comme ci-dessus, l'acide phosphorique restant dans la liqueur que l'on a préalablement saturée d'acide acétique. La différence donne à peu près la proportion d'acide phosphorique qui était uni aux bases alcalino-terreuses.

Phosphore incomplètement oxydé. — On précipite complètement l'acide phosphorique des phosphates de l'urine par la mixture magnésienne. On filtre après 24 heures et l'on calcine le résidu sec du filtratum avec du nitre pur. Le phosphore neutre est ainsi changé en acide phosphorique; on reprend les cendres par l'eau et l'on précipite dans la liqueur l'acide phosphorique formé par calcination en présence du nitre, au moyen du molybdate acide d'ammoniaque.

RECHERCHE ET DOSAGE DES ACIDES SILICIQUE, NITREUX, ETC.

Acide silicique. — On le dose dans les cendres obtenues en calcinant l'extrait sec des urines avec du nitre. Il suffit de les traiter par l'acide chlorhydrique et d'évaporer plusieurs heures le mélange acide au bain-marie. Après avoir repris par l'eau, on jette le tout sur un filtre et on lave. La partie insoluble n'est autre que la silice.

Acides nitreux et nitrique. — Ces acides peuvent être reconnus dans les urines par les procédés qui servent à les rechercher dans les eaux potables. Une urine concentrée qui contient des nitrites bleuit lorsque, après acidulation, on ajoute de l'empois d'amidon. L'urine qui a dissous des nitrates décolore le bleu d'indigo quand on la fait bouillir avec de l'acide chlorhydrique pur. Son résidu colore en bleu la solution de diphénylamine dans l'acide sulfurique concentré.

DOSAGE DE LA POTASSE, DE LA SOUDE ET DE L'AMMONIAQUE

On ajoute à l'urine à chaud, et tant qu'elle précipite, un mélange d'eau de baryte et de chlorure de baryum. La plus grande partie des sels de chaux est séparée, tandis que les sulfates et phosphates passent à l'état de chlorures. On filtre, évapore à sec, calcine le résidu avec un peu de nitrate d'ammoniaque pur, reprend les cendres par l'eau très légèrement chlorhydrique et précipite l'excès de baryte par un mélange de carbonate ammonique et d'ammoniaque. On sépare ce précipité, et l'on évapore à sec la liqueur. En la reprenant encore une fois

par l'eau, évaporant et fondant le résidu dans une capsule de platine couverte, on a le poids du mélange des chlorures de potassium et de sodium. On y dose séparément la potasse et la soude par les moyens ordinaires : précipitation du chlorure de potassium à l'état de chloroplatinate ; dosage à l'état de perchlorate de K, etc.

Pour le *dosage de l'ammoniaque*, on place dans une capsule un peu large 20 cent. cub. d'urine filtrée (et privée s'il le faut d'albumine par coagulation). Cette capsule est elle-même posée sur un triangle qui repose sur un vase de verre où l'on a versé 10 centimètres cubes d'acide sulfurique décime ($4^{gr},9$ au litre). La capsule à urine et le vase à acide sont eux-mêmes soutenus par un support en verre dans un large cristallisoir rempli au quart de mercure. Le tout est placé sous une large cloche de cristal à grosse tubulure supérieure qui porte un bon bouchon de caoutchouc à deux trous par lesquels passent : 1° un tube coudé à robinet R ; 2° un tube vertical relié à un entonnoir par un tube de caoutchouc que peut obturer une pince P. On ferme cette pince, on verse dans l'entonnoir 25 centimètres cubes d'un lait de chaux clair, on aspire par le tube latéral à robinet R, de façon à soulever dans la cloche 3 à 4 centimètres de mercure et l'on ouvre peu à peu la pince P qui permet à la majeure partie du lait de chaux de s'écouler dans la capsule à urine placée immédiatement au-dessous dans la cloche. L'ammoniaque des sels ammoniacaux ainsi mise en liberté se dégage lentement et va saturer l'acide sulfurique du vase placé au-dessous. Au bout de 3 à 4 jours, on retitre cet acide au moyen d'une liqueur décime de soude en se servant de phtaléine comme témoin. La quantité d'acide sulfurique qui a été saturée indique la proportion équivalente d'ammoniaque qui correspond aux sels ammoniacaux de l'urine.

Tiely et Voodmann [1] dosent l'ammoniaque en étendant l'urine d'eau presque jusqu'à disparition de sa couleur, puis ajoutant un excès de solution de Nessler et comparant la couleur produite avec celle que donne une solution titrée d'ammoniaque.

DOSAGE DE LA CHAUX ET DE LA MAGNÉSIE

Après addition de chlorhydrate d'ammoniaque à un volume connu d'urine et acidulation par l'acide acétique (précautions nécessaires pour empêcher la précipitation des phosphates et de la magnésie) on ajoute un petit excès d'oxalate d'ammoniaque qui précipite la chaux à l'état d'oxalate. On la dose par les méthodes classiques.

La liqueur filtrée contient la magnésie : on l'additionne de phosphate

(1) *Proc. roy. Soc.*, XX, 362.

de soude puis d'ammoniaque et l'on agite vivement avec une baguette. La magnésie se précipite tout entière à l'état de phosphate ammoniaco magnésien que l'on dose comme d'ordinaire.

DOSAGE DU FER, DES MÉTAUX ET DES AUTRES ÉLÉMENTS

Le fer et les autres métaux peuvent être recherchés dans le résidu de l'incinération de l'extrait urinaire en présence d'un mélange de carbonate sodique (6 parties) et de nitre (1 partie), l'un et l'autre pris à l'état pur. Généralement on ne trouve dans les urines que des traces de métaux.

Pour la recherche, quelquefois nécessaire, du mercure et l'étude de son élimination par les reins, Hofmeister procède de la façon suivante : l'urine est additionnée de 1/10e d'acide chlorhydrique et abandonnée jusqu'au lendemain pour précipiter l'acide urique. On la fait ensuite circuler lentement dans un long tube contenant du cuivre réduit préalablement lavé à l'alcool et à l'éther et décapé aux acides. Le mercure s'y fixe à l'état d'amalgame. On sèche ce cuivre et on le chauffe au rouge dans un courant de CO^2. Le mercure déplacé donne un anneau qu'on peut reprendre par AzO^3H et doser par les méthodes classiques.

Pour les autres métaux, voir *Cours de chimie*, t. I, p. 438.

RECHERCHE DE QUELQUES CORPS D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE OU ALIMENTAIRE

Recherches des bromures et iodures. — On retrouve dans les urines l'iodure de potassium ingéré. Il n'en est pas de même de la totalité de l'iodure de sodium qui se dissocie déjà et se décompose en partie dans l'estomac en donnant de l'iode libre.

On décèle les iodures dans les urines en y versant quelques gouttes d'empois récent d'amidon et autant d'acide nitrique, puis un peu de perchlorure de fer très étendu : la coloration bleue de l'iodure d'amidon se produit. On peut ajouter aussi du chloroforme et une goutte d'acide nitrique fumant : par agitation, le chloroforme se colore en violet.

S'il s'agit de *traces* d'iode, il faut incinérer l'urine avec les précautions déjà indiquées p. 611 et rechercher les iodures dans les cendres.

Pour faire un dosage rapide d'iode, on peut se contenter de redissoudre les cendres dans l'eau, et de titrer avec une solution normale, ou décime, de nitrate d'argent en présence de quelques gouttes de chromate de potasse.

On décèle de même les bromures dans le produit de l'incinération des urines; quelquefois dans le précipité que donne le nitrate d'argent.

L'iodure de potassium se retrouve dans les urines 2 ou 3 minutes

après son ingestion. L'élimination se prolonge 36 heures au moins pour les doses moyennes, 10 à 12 jours pour les doses fortes. L'iode se localise sur la glande thyroïde et le tissu rénal qui contient 5 à 6 fois plus de cet élément que les muscles et le sang.

Arsenic. — Les *arsénites et arséniates* se recherchent en évaporant les urines à consistance d'extrait et traitant, jusqu'à la décoloration, par un mélange d'acide sulfurique pur (1 p.) et d'acide phosphorique anhydre (1/5 de p.). La liqueur étendue précipite le sulfure d'arsenic quand on y fait passer de l'hydrogène sulfuré. On procède ensuite comme dans la recherche de l'arsenic par l'appareil de Marsh (Voir *Cours de chimie*, t. I, p. 311).

Alcool. — Il suffira pour séparer l'alcool de distiller à la colonne Le Bel-Henninger le premier tiers de l'urine, puis de nouveau un tiers de ce premier distillatum. Dans la liqueur ainsi obtenue on décèlera l'alcool, soit en ajoutant un peu de carbonate de potasse et d'iode (formation d'iodoforme hexagonal); soit en réduisant le bichromate de potasse en présence d'une goutte d'acide sulfurique (production d'aldéhyde et coloration verte); soit en ajoutant un peu de chlorure de benzoyle à la liqueur préalablement séchée sur le carbonate de potasse en grains : il se fait dans ce cas de l'éther benzoïque dont l'odeur suave apparait même avec des traces d'alcool ordinaire lorsqu'on a détruit par addition d'un peu de potasse l'excès de chlorure de benzoyle ajouté (*Berthelot*).

Chloroforme. — On a donné (*Cours de chimie*, t. II, p. 62) un procédé pour retrouver des traces de ce corps.

Chloral. Camphre. — Chez les personnes qui ont fait longtemps usage du chloral, on trouve dans les urines l'acide urochloralique $C^8H^{11}Cl^3O^7$. Il réduit la liqueur cupropotassique, et se dédouble par ébullition avec les acides étendus, en alcool trichloré soluble dans l'éther, et acide glycuronique $C^6H^{10}O^7$ que l'on peut rechercher comme il a été dit p. 264.

Le camphre fait apparaître dans leurs urines un acide actif sur la lumière polarisée, l'acide camphoglycuronique $C^{16}H^{24}O^8$ que les acides dédoublent en camphorol $C^{10}H^{16}O^2$ et acide glycuronique (p. 263).

Phénols. — Les phénols passent dans les urines à l'état de phénols-sulfates. Mais une partie est oxydée et colore les urines en vert, en brun, ou en noir. En même temps les chaînes latérales des phénols composés s'oxydent en se changeant en carboxyles; ainsi le paracrésol, $C^6H^4 \begin{cases} OH_{(1)} \\ CH^3_{(4)} \end{cases}$, donne l'acide paroxybenzoïque, $C^6H^4 \begin{cases} OH_{(1)} \\ CO^2H_{(4)} \end{cases}$. On a dit (p. 653) comment on recherche les pigments et les acides qui se forment dans ces cas.

La plupart de ces acides se colorent encore plus par les oxydants (chlorure de chaux et acide minéral; sels ferriques très dilués, etc.). C'est ainsi que le pyrogallol qui passe dans les urines sans doute à l'état de *pyrogallolsulfate* s'oxyde et brunit, surtout si l'on alcalinise ces urines et qu'on les laisse exposées à l'air. Lorsque, à ces liqueurs, on ajoute un peu de sel ferreux mêlé de sel ferrique, il se produit une coloration violette.

La résorcine peut s'extraire par l'éther du résidu sec des urines.

Benzine et autres hydrocarbures; tanin. — Administrée aux chiens, la benzine C^6H^6 passe dans les urines à l'état de phénol C^6H^6O ou d'acide phénylsulfurique (*Baumann*) et même de pyrocatéchine $C^6H^6O^2$ (*Nencki et Giacosa*).

Les hydrocarbures homologues de la benzine laissent oxyder leur chaîne latérale ; le toluène donne de l'acide benzoïque, la xylène de l'acide toluique, le cymène de l'acide cuminique.



$C^6H^5 \cdot CH^3$ Toluène. ; $C^6H^5-CO^2H$ Acide benzoïque. | $C^6H^4(CH^3)^2$ Xylène. ; $C^6H^4(CH^3)(CO^2H)$ Acide toluique.

Les dérivés chlorés ou nitrés de ces mêmes hydrocarbures fournissent des dérivés chlorés ou nitrés ayant subi une oxydation pareille dans leurs chaînes latérales. L'essence d'amandes amères, l'acide cinnamique, la benzamide, et généralement tous les corps qui contiennent le radical C^6H^5 associé à un chaînon latéral, ont ce chaînon changé en CO^2H. Il se produit ainsi de l'acide benzoïque que l'on retrouve, presque en totalité, uni au glycocolle dans les urines à l'état d'acide hippurique. L'acide salicylique passe également à l'état d'acide salicylurique.

Pour retrouver et doser les acides salicylique et salicylurique on se sert de la méthode de Bertagnini, que nous avons donnée (p. 247).

La résine de copahu se retrouve dans les urines dont elle est précipitée par l'acide azotique. Ce précipité floconneux, que l'on pourrait confondre avec l'albumine, est soluble dans l'alcool.

Le *tanin* s'élimine en partie à l'état d'acide gallique. Dans ce cas, les urines deviennent bleu noirâtres par le perchlorure de fer étendu.

Alcaloïdes. — J'ai donné p. 231 de ce Volume et *Cours de chimie*, t. II, p. 591, les méthodes pour rechercher ou caractériser les alcaloïdes. Elles s'appliquent aussi au cas où ces bases sont passées dans les urines.

La morphine, la strychnine, l'atropine peuvent s'extraire, du moins en partie, des urines. La quinine s'y reconnaît déjà 30 minutes après son absorption : l'élimination de 1 gramme de sulfate dure 48 heures environ. En traversant l'économie cette base a été partiellement transformée en un dérivé plus oxygéné, l'oxyquinine. Landerer a signalé de

l'acide gallique dans les urines d'un malade qui consommait par jour jusqu'à 2 à 3 grammes de sulfate de quinine.

La strychnine ne passe que très difficilement à travers les reins.

Pour rechercher la quinine, il suffit d'agiter les urines, après alcalinisation par l'ammoniaque, avec de l'éther qui s'empare de la base. On reprend le résidu de l'évaporation avec de l'eau, puis on ajoute du chlore et de l'ammoniaque. S'il y a de la quinine, de l'éthylquinine, etc. on a une belle coloration verte. Si l'on ajoute du chlore, du ferrocyanure de potassium et de l'ammoniaque, il se fait une coloration rouge.

La caféine et la théobromine se retrouvent inaltérées dans les urines.

CINQUANTE-SIXIÈME LEÇON

SÉDIMENTS ET CALCULS URINAIRES.

L'étude des sédiments et des calculs qui se forment dans l'urine ou dans la vessie est le complément nécessaire de l'histoire des urines normales ou pathologiques. Ces concrétions indiquent généralement un vice de la nutrition ou une maladie des voies urinaires.

Nous ne séparerons pas ici l'étude des sédiments de celle des calculs, ce sont les mêmes causes qui les produisent et les mêmes réactions qui permettent de les reconnaître. Les calculs ne sont que des sédiments agglomérés généralement par une gangue organique, par du mucus vésical le plus souvent. Ces concrétions se produisent dans trois conditions particulières :

1° Quand les reins ou la vessie sont malades, forment du pus, se desquament activement, ou sont envahis par des parasites. Dans ces cas les sédiments ont une structure organisée.

2° Quand les urines sont très acides : elles déposent alors de l'acide urique, de l'oxalate de chaux cristallisé, des urates, et quelquefois des phosphates de chaux si ceux-ci sont abondamment éliminés; très rarement il se fait des dépôts de cystine, de tyrosine, de sulfate calcique.

3° Quand les urines sont neutres et surtout alcalines. On peut voir apparaître alors soit des sédiments cristallisés d'urate d'ammoniaque, soit des dépôts de phosphates terreux amorphes, soit du phosphate ammoniaco-magnésien cristallisé; bien rarement de la cystine, de la tyrosine ou du carbonate de chaux.

L'examen microscopique et chimique des urines où se sont déposés

ces sédiments, et celui des sédiments eux-mêmes, donnent des renseignements fort utiles sur la nature de ces dépôts et sur le mécanisme probable de leur formation.

EXAMEN MICROSCOPIQUE DES SÉDIMENTS ET DES CALCULS

Dans l'examen sous le microscope d'un sédiment ou de la poudre d'un calcul, il peut se présenter deux cas : ou bien le sédiment est organisé, ou bien il est, en grande partie du moins, amorphe ou cristallin. Dans le premier cas, il ressort surtout de la compétence du micrographe, dans le second de celle du chimiste.

Sédiments organisés.

Pour les *sédiments organisés*, nous nous bornerons simplement à dire qu'ils peuvent être formés par des épithéliums vésicaux ou rénaux (fig. 86, 87 et 88), quelquefois vaginaux (fig. 89); par des cylindres

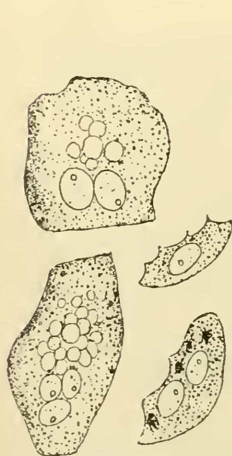


Fig. 86. Épithélium vesical (catarrhe vésical avec néphrite).

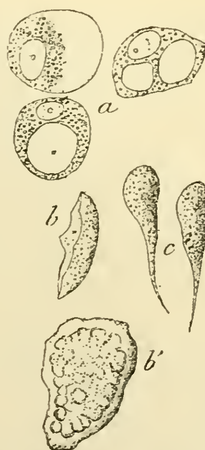


Fig. 87. — Épithélium vésical altéré. *a*, cellules dans l'urine alcaline ; *bb'*, cellules superficielles ; *c*, cellules pyriformes trouvées dans un cas de néphrite parenchymateuse.



Fig. 88. — Épithélium rénal dans la néphrite desquamante.

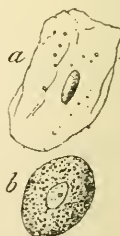


Fig. 89. Épithélium vaginal. *a*, cellule vieille ; *b*, cellule jeune.

muqueux moulés sur les tubes urinifères du rein (fig. 90), par des cylindres épithéliaux dus à la desquamation en masse de la membrane épithéliale qui tapisse les canalicules rénaux (fig. 91) (*néphrite chronique*); par des cylindres fibrineux de couleur généralement ocreuse, moulés aussi sur les canaux des reins (fig. 92) : ils caractérisent

l'hématurie rénale; par des cylindres hyalins ou colloïdes de 5 à 40 μ.



Fig. 90. — Cylindres hyalins ou muqueux.



Fig. 91. — Cylindres hyalins contenant : *a*, des leucocytes; *b*, des globules rouges décolorés; *c*, des amas de graisse avec des cellules rénales adhérentes à la surface.



Fig. 92. Cylindres cireux contournés en tire-bouchon.



Fig. 93. — Bactéries dans une urine acide.



Fig. 95. — Bacilles tuberculeux de l'urine dans les cellules épithéliales.

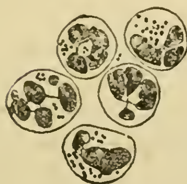


Fig. 94. — Gonococcus de Neisser dans les leucocytes de l'écoul[t] blennorrhagique.

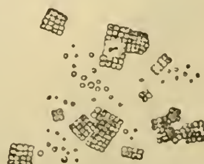


Fig. 96. — *Sarcina urinæ.*

de diamètre (fig. 90), à surface lisse, à bouts arrondis, que l'on trouve

quelquefois dans l'albuminurie; par des globules de pus ou leucocytes qui accompagnent souvent ces cylindres; par des hématies et quelquefois par des cristaux d'hématoïdine; par des spermatozoïdes; par de grandes plaques à noyaux multiples, des débris granuleux, farineux, mêlés de fibres connectives : les premières caractérisent le cancer, les secondes, la tuberculisation du rein (fig. 95); par des parasites et des microbes divers : sarcines (fig. 96), filaires, œufs de bilharzie, échinocoques, trichomonas, microcoques, bâtonnets, bacilles (fig. 93). Enfin par diverses substances qui peuvent venir de l'extérieur : cheveux, poils, laine, plumes, fibres de coton, de lin, de chanvre, amidons, diatomées, grains de poussière (fig. 97).

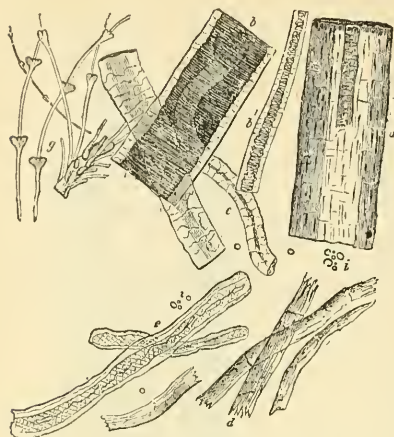


Fig. 97. — Débris divers de fibres et substances étrangères trouvés dans les urines.
a, cheveu ; *b*, *b'*, poils de chat ; *c*, laine ; *d*, fibres de coton ; *e*, fibres de lin ; *g*, fragments de plumes, d'après Beale.

Sédiments et calculs inorganisés.

L'observation directe ou microscopique est encore ici fort utile.

Aspect général et microscopique des sédiments et poussières de calculs. — Une poussière rougeâtre, briquetée, amorphe ou en sphérules épineuses, tels sont les caractères extérieurs des dépôts d'urate de soude, quelquefois d'urate d'ammoniaque.

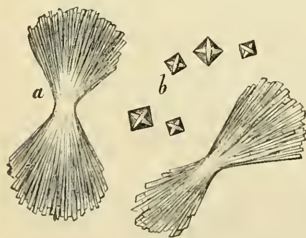


Fig. 98.
a, groupes de cristaux d'acide urique ; *b*, oxalate de chaux.

Des sédiments jaune rougeâtre, friables, amorphes ou formés d'aiguilles cristallines, de cristaux losangiques à angles souvent arrondis, isolés ou groupés en étoiles (fig. 98, *a*), sédiments insolubles dans l'acide chlorhydrique, caractérisent sous le microscope l'acide urique (voir p. 177). Ces sédiments se rencontrent dans les urines des fiévreux, des rhumatisants, chez les personnes qui font abus de viande, chez celles qui ont des urines très acides.

L'*oxalate de chaux* forme des sédiments incolores, brillants, très réfringents, où se distinguent de très nombreux octaèdres à base carrée,

qui, vus en projection, ont l'apparence d'enveloppes de lettres (fig. 98, *b*.). Quelquefois ce sont des prismes courts, surmontés à leurs bases de pyramides quadrangulaires, des plaques hexagonales, des masses discoïdes réunies entre elles par un isthme et ayant l'air d'haltères. Ces dépôts se rencontrent dans les urines à la suite des troubles respiratoires, digestifs ou nerveux, et dans la convalescence des maladies graves. Ils sont lentement solubles dans l'acide chlorhydrique, insolubles dans l'acide acétique faible.

Le *phosphate ammoniaco-magnésien* (fig. 99) forme le plus ordinairement les dépôts laissés par les urines alcalines au sortir de la vessie ou par celles qui s'alcalinisent plus tard, mais l'on peut exceptionnellement trouver ce produit dans les urines neutres ou presque neutres. Ses sédiments forment une couche d'un blanc sale, englobant souvent des épithéliums, du mucus, du pus. Au microscope le phosphate ammoniaco-magnésien se présente sous la forme de cristaux parallélépipédiques allongés qui, vus de face, ont l'aspect de pierres tombales. Quelquefois il peut cristalliser en étoiles à 3 ou 4 rayons sur lesquels viennent s'implanter des aiguilles plus fines en forme de barbes de plume. Le phosphate ammoniaco-magnésien se dissout dans l'acide acétique.

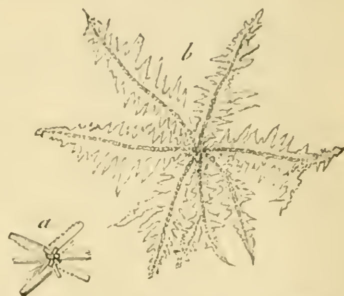


Fig. 99. — Groupes de cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien obtenu : *a* par l'évaporation lente, *b* par l'évaporation rapide de l'urine.

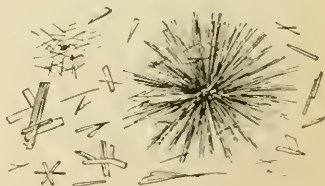
Le phosphate magnésien $(PO^4)^2Mg^3, 2H^2O$ qui se présente en longs cristaux plats est assez rare. Une solution de carbonate d'ammonium use et dissout ces cristaux.

Les *phosphates de chaux*



$$(PO^4)^2Ca^3 \quad \text{et} \quad PO^4CaH.2H^2O$$

peuvent se rencontrer dans les dépôts et calculs urinaires, le premier surtout sous la forme de petits grains solubles dans l'acide acétique; le second $PO^4CaH.2H^2O$ est en aiguilles fines (fig. 100) souvent groupées en boules et en rosettes.


Fig. 100. — Cristaux de phosphate bibasique de chaux.

Les *carbonates de chaux* ou *de magnésie*, toujours en faibles quantités, ne se rencontrent jamais seuls; ils accompagnent quelquefois les phosphates précédents. Le carbonate de chaux trouble souvent les urines des herbivores et peut, quoique rarement, former chez l'homme des calculs séparables en sphérules très petites de couleur foncée, souvent

unies entre elles. Ces calculs se dissolvent avec effervescence dans les acides.

Le *sulfate de chaux* a été trouvé deux fois par Walentiner, puis par Fürbringer, dans les dépôts des urines d'un jeune anémié et dans un cas de myélite. Il se présentait en aiguilles prismatiques aplaties groupées en étoiles, insolubles dans les acides organiques, difficilement solubles dans l'acide chlorhydrique.

La *cystine*, qui est très rare, forme des cristaux incolores lamellaires et des prismes plats à six pans. Sa solubilité dans l'ammoniaque, les alcalis caustiques et les acides minéraux la font aisément reconnaître.

La *tyrosine* se présente dans quelques cas tout à fait exceptionnels en aiguilles blanches, fines, soyeuses, groupées en pinceaux; la *xanthine* peut se déposer en cristaux fusiformes ou en masses amorphes jaunâtres: l'*urostéalithe* à l'état frais se réunit quelquefois en calculs mous et élastiques; l'*indigo* a été trouvé à l'état de dépôts dans le choléra et le typhus, etc. Tous ces corps forment si rarement des sédiments ou des calculs qu'il sera bon, si l'on soupçonnait l'existence de l'un d'entre eux, de recourir à une étude attentive basée sur l'ensemble des caractères de chacune de ces substances.

Aspect extérieur des calculs. — Avec un peu de pratique, l'observation préliminaire des caractères que nous venons de rappeler suffira pour reconnaître la nature d'un dépôt ou d'une concrétion, si l'on tient compte, en même temps, de l'aspect, de la consistance, de la couleur de ces dépôts, de ces calculs ou de leurs poudres, et des quelques renseignements fournis par l'emploi des acides sous le microscope.

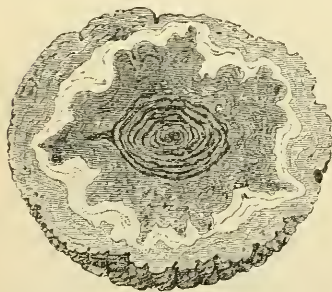

Fig. 101 — Calcul d'acide urique.


Fig. 102. — Calcul d'oxalate de chaux avec couches pigmentées.

Les *calculs d'acide urique* (fig. 101), les plus nombreux, sont rougeâtres à l'état frais, jaunâtres quand ils sont secs; leur poussière est jaune brun. Ils sont durs à casser.

Les *calculs d'oxalate de chaux* (fig. 102) sont hérissés à leur surface de mamelons et d'aspérités : on dirait extérieurement des mûres, d'où ce nom de *calculs muraux*. Ils sont bruns; en irritant les reins et la vessie, leurs rugosités produisent, en effet, un suintement continu de mucus et de sang qui vient cimenter et colorer leurs cristaux.

Les *calculs de phosphate ammoniaco-magnésien* sont blancs à tex-

ture cristalline. Lorsqu'on les chauffe, ils dégagent abondamment de l'ammoniaque. Ces calculs et ceux d'oxalate sont les plus nombreux après ceux que forme l'acide urique.

Les *calculs de phosphate de chaux* (fig. 103) ont généralement une surface lisse, ils sont amorphes, infusibles, peu colorés; leur cassure est terreuse, blanche ou grisâtre. Les dépôts *ammoniaco-magnésiens* et ceux de *phosphates calcaires* forment souvent des couches alternantes.

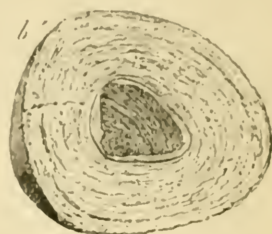


Fig. 105. — Calcul de phosphate de chaux déposé autour d'un noyau, précédemment brisé, d'acide urique.

Le carbonate de chaux est rarement mélangé, en couches superposées, avec les phosphates de la même base. Le carbonate de chaux fait effervescence avec les acides.

Les *calculs de cystine* sont très rares. Ils se distinguent par leur légèreté. Ils sont quelquefois hérissés de petits cristaux. Ces calculs sont blanc jaunâtre, translucides, faciles à couper et à rayer.

Examen chimique des sédiments et des calculs. — Malgré ces constatations préliminaires, faciles à faire dans le cabinet d'un médecin instruit, on peut souvent hésiter sur la composition d'un calcul, avoir besoin de contrôler définitivement l'opinion qu'on s'en est faite, ou bien être arrêté par la nature complexe d'une concrétion.

Pour examiner un calcul à fond, il faut le diviser nettement d'un trait de scie; s'il est formé de couches concentriques d'aspect et de couleur différents à l'œil, il convient de séparer chacune de ces parties et de les examiner successivement en suivant la marche que nous allons exposer d'après E. Salkowski et Leube.

On pulvérisera chaque partie du calcul à étudier et l'on en *incinérera une petite fraction sur la lame de platine*. Il arrivera ou bien (*a*) que le calcul *brûlera complètement sans laisser de résidu sensible*, ou bien (*b*) qu'il ne *brûlera qu'imparfaitement et laissera un résidu notable*.

(*a*) La *poussière du calcul brûle sans laisser de résidu notable*. — C'est là un cas assez rare : ce calcul ne peut dès lors être formé que d'*acide urique pur*, d'*urate d'ammoniaque*, peut-être de fibrine, xanthine, cystine, urostéalithe ou indigo. Les quatre dernières substances sont d'une extrême rareté il est vrai, mais si l'absence ou la presque absence d'acide urique, jointe à la combustibilité totale du calcul, faisaient soupçonner l'existence de l'une ou de l'autre de ces matières très rares, les divers indices suivants mettraient sur la voie pour la détermination définitive : la *fibrine* donne en brûlant l'odeur de corne brûlée, elle se dissout à chaud dans la potasse et est reprécipitée par l'acide acétique à l'état de gelée; elle présente tous les caractères des albuminoïdes; —

la *xanthine* et la *cystine* sont solubles dans l'acide chlorhydrique, caractère qui les différencie déjà des urates et de l'acide urique. Par addition d'un excès d'ammoniaque à la liqueur acide, tandis que la cystine se précipite, la xanthine reste au contraire en solution. La poudre des calculs xanthiques chauffée avec l'acide azotique prend une couleur jaune que la potasse fait passer à l'orangé foncé. L'*urostéalithe* est élastique et soluble dans l'éther. L'*indigo* donne, lorsqu'on le chauffe en tube fermé, des vapeurs pourpres et un sublimé bleu cristallin soluble en beau bleu dans l'acide sulfurique de Nordhausen.

Au contraire, si l'on a affaire à un calcul d'urate d'ammoniaque ou d'acide urique, la réaction de la murexide (p. 179) serait positive. Dans ce cas, on reprend la poudre du calcul par de l'acide chlorhydrique étendu et l'on chauffe un peu. La majeure partie de l'acide urique reste comme résidu; il est facile de le caractériser ainsi qu'on l'a dit. La *fibrine*, l'*indigo* ou l'*urostéalithe*, s'il y en avait, resteraient mélangés. On caractériserait ces substances après avoir, au besoin, préalablement redissous l'acide urique à chaud dans du carbonate de lithine. Enfin la liqueur chlorhydrique contiendrait la cystine, la xanthine et l'ammoniaque, s'il s'en trouvait de combinées ou mélangées aux précédentes matières dans la concrétion qu'on examine.

(*b*) *La poussière du calcul ou le sédiment urinaire lavé à l'eau, laisse après calcination sur la lame de platine un résidu terreux abondant.* C'est le cas le plus général. On poursuivra l'essai comme suit:

Une certaine quantité du sédiment ou du calcul finement pulvérisé est mise à digérer à chaud avec de l'acide chlorhydrique étendu. S'il y a *dissolution complète*, on peut conclure à l'absence d'acide urique et d'urates. Si cette dissolution se fait avec *effervescence*, le calcul contient des carbonates. Mais généralement il n'y a pas d'effervescence et la dissolution est incomplète. On examine alors séparément *le résidu* (*a*) et *la solution chlorhydrique* (*b*) :

Le résidu (*a*) peut ne contenir que de l'*acide urique*. On reconnaîtra cet acide par la réaction de la murexide; si l'acide urique est seul, le résidu se dissoudra totalement à chaud dans le carbonate de lithium (4 à 5 fois son poids). La gangue organique restera insoluble s'il y en existe. On s'assurera qu'elle est ou non azotée; qu'elle contient ou non du fer (*hématine*); si elle est organisée; si elle est formée de *mucine*. Après lavage à l'eau acidulée, elle ne devra pas laisser de cendres à la carbonisation. S'il en restait une proportion très sensible, on pourrait y rechercher la *silice* qui a été rencontrée quelquefois dans des calculs urinaires chez l'herbivore;

La solution chlorhydrique (*b*) ci-dessus sera faiblement alcalinisée par l'ammoniaque, puis acidulée, sans filtrer, par quelques gouttes

d'acide acétique. Si la liqueur reste claire, c'est qu'elle ne contenait ni *fer à l'état de phosphate*, ni *oxalate de chaux*. Les traces de phosphate ferrique, s'il y en avait, resteraient à l'état de flocons blancs brunâtres : on y caractériserait facilement le fer par ses réactions. *L'oxalate de chaux*, lorsqu'il y en a, reste à l'état de précipité pulvérulent, presque insoluble dans l'acide acétique faible qui acidule la liqueur, soluble dans l'acide chlorhydrique d'où le reprécipite l'ammoniaque. Séché et calciné modérément, il laisse du carbonate de chaux qui fait effervescence avec les acides ; calciné plus fortement, il donne de la chaux qui bleuit le papier de tournesol.

La solution chlorhydrique du calcul traitée par l'ammoniaque et l'acide acétique, et séparée par filtration, s'il est nécessaire, de l'oxalate de chaux ci-dessus, peut encore contenir de l'acide phosphorique, de la chaux, de la magnésie et de la soude.

On caractérisera l'*acide phosphorique* par l'acétate d'urane, ou (après évaporation complète de la liqueur en présence d'un petit excès d'acide nitrique) par l'acide molybdique en liqueur nitrique. La *chaux* sera précipitée en ajoutant à la liqueur neutralisée par l'ammoniaque et acidulée d'acide acétique, un peu d'oxalate d'ammoniaque; la magnésie, en versant, après séparation de la chaux, un peu de solution de phosphate de soude qui donnera, par agitation, du phosphate ammoniaco-magnésien cristallisé. On pourra rechercher enfin les *alcalis* en agissant sur une nouvelle portion du calcul dissous dans l'acide chlorhydrique et procédant sur cette solution comme on a dit pour la recherche et le dosage de ces substances dans les urines elles-mêmes.

CINQUANTE-SEPTIÈME LEÇON

FONCTIONS DE REPRODUCTION. — L'ŒUF.

FONCTIONS DE REPRODUCTION

Les fonctions grâce auxquelles les êtres vivants se reproduisent et perpétuent leur espèce, ne sont, pour ainsi dire, que des modes différenciés de la nutrition générale. Que la reproduction s'accomplisse par scissiparité ou par bourgeonnement, comme chez les êtres inférieurs, ou

qu'elle se fasse par fusionnement des noyaux germinatifs mâle et femelle, comme chez les animaux supérieurs, c'est par l'exagération de la force assimilatrice de chaque cellule, ou d'une cellule spécifique, que commence et se poursuit la formation et l'accroissement d'un individu nouveau.

Chez les animaux supérieurs, la reproduction commence par le développement de l'ovule que porte la femelle [1], et se continue sous l'influence de la liqueur spermatique du mâle. Nous allons faire l'histoire chimique des deux agents spécifiques de la génération, l'œuf et le sperme, chez les êtres les plus élevés. Nous y joindrons celle du lait, qui se rattache immédiatement à la fonction de reproduction.

L'ŒUF. — SA CONSTITUTION

L'ovule produit dans l'une des vésicules de de Graaf contenues dans l'ovaire est expulsé de ce dernier organe lorsqu'il est arrivé à maturité ; il porte alors le nom d'*œuf*.

Il se compose chez les mammifères de quatre parties principales et constantes qui sont de dehors en dedans (fig. 104).

1° La *membrane vitelline* ou *zone pellucide* (fig. 104-1). — Chez les poissons, dont l'œuf se rapproche le plus de celui des mammifères, en particulier chez les poissons osseux, cette membrane est percée de canalicules et peut même porter un micropyle, ouverture plus grande disposée vis-à-vis du germe. La membrane vitelline est épaisse, amorphe, transparente, très résistante, fibreuse, très élastique.

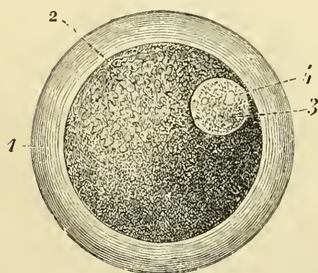


Fig. 104. — Œuf de mammifère.

2° Le *vitellus* (fig. 104-2). — D'abord transparent et constitué par un protoplasma finement granuleux, il est formé, lorsque l'œuf est mûr, d'une grande quantité de granulations grises ou jaunâtres réunies entre elles par le protoplasma primitif.

3° Au sein du vitellus se trouve une *vésicule dite vésicule germinative* ou de *Purkinje* (fig. 104-3); elle contient un nucléole ou *tache*

(1) Ce développement peut commencer, et chez certains animaux (pucerons, lépidoptères, quelques abeilles) se continuer et se finir sans l'intervention du liquide spermatique. Tel est le phénomène de la parthénogénèse qui chez les animaux supérieurs commence sa première phase, mais s'arrête rapidement si l'action de la liqueur mâle ne vient l'exciter et le régulariser. L'œuf porte donc en lui l'influence du liquide fécondant de la génération antérieure, influence qui paraît se localiser, à un certain stade de son développement, dans la vésicule germinative de Balbiani.

germinative (fig. 104-4). C'est une cellule transparente, très fragile, passagère, qui disparaît dès que l'ovule tombe dans les trompes.

A un moment du développement de l'œuf, naît sur la paroi de la vésicule de de Graaf une cellule qui grossit, pénètre dans le vitellus de l'ovule et se fond avec la vésicule germinative. C'est la *vésicule embryogène de Balbiani*. De la fusion de deux vésicules *germinative* et *embryogène* naît le *germe* qui suivra désormais son développement complet s'il est mis au contact de la semence mâle, et qui dans le cas contraire, s'arrêtera bientôt dans son évolution, du moins chez les animaux supérieurs.

Telle est la constitution de l'œuf chez les animaux supérieurs, chez beaucoup de poissons, chez les batraciens et la plupart des invertébrés. Mais à l'œuf ainsi constitué s'ajoutent, chez les oiseaux, les reptiles écailleux, les poissons cartilagineux, les céphalopodes, etc., des parties accessoires qui ne sont autre chose que des amas de matières alimentaires destinées à la nutrition de l'être à venir. Dans l'ovule de l'oiseau il se fait un dépôt de granulations autour de la vésicule germinative. Entre la vésicule germinative et la membrane vitelline se développent des cellules diaphanes qui augmentant sans cesse, repoussent la vésicule germinative vers le bord de la sphère vitelline (*cumulus*) et amincissent sans cesse sa membrane limitante ou membrane pellucide. C'est ainsi que se forme, par exemple, le vitellus de l'œuf de poule avec les pigments jaunes ou orangés qui se déposent dans les cellules de son protoplasma.

Plus tard, dans son trajet à travers l'oviducte de l'oiseau ou du reptile écailleux, le globe vitellin s'entoure d'un albumen ou *blanc* formé d'une substance protéique glaireuse sécrétée par la tunique de ce conduit. Enfin, cet albumen s'enveloppe à son tour d'une double membrane et d'une coque formée aux dépens d'un liquide lactescent sécrété par la partie villeuse de l'oviducte. L'œuf de l'oiseau est alors complet et peut être expulsé au dehors.

Œuf d'oiseau. — L'œuf qui a été le mieux étudié, l'œuf de poule, se compose de dehors en dedans (fig. 105) :

1° De la *coquille a*, de forme pseudo-ellipsoïdale;

2° De la *membrane coquillière* formée de deux feuillets *cd* qui laissent entre eux du côté du gros bout de l'œuf un espace *e* rempli de gaz : c'est la *chambre à air* ;

3° Du *blanc* ou *albumen ff*, formé de trois couches d'albumine et divisé en loges par un tissu membraneux léger. Ces couches augmentent de densité de la surface au centre ;

4° De la *membrane vitelline h* qui enveloppe le *jaune* et le suspend au milieu du blanc grâce à deux ligaments glaireux contournés *gg* qui

portent le nom de *chalazes* et qui vont s'unir à la membrane coquillière interne :

5° Du *jaune*, constitué par une masse granuleuse riche en matière grasse et chargée de pigments ;

6° Presque au bout d'un des diamètres perpendiculaires au grand axe de l'œuf, se trouve un amas de cellules granuleuses formant une sorte de disque épais en son milieu, c'est la *cicatricule* ou *disque proligère k* au centre de laquelle se trouve la *vésicule germinative de Purkinje l*. Ce disque proligère et sa vésicule germinative sont, avec la membrane vitelline, les seules parties correspondant à l'œuf des mammifères.

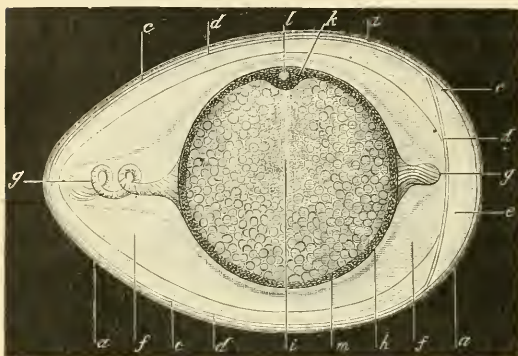


Fig. 105. — Œuf d'oiseau.

La cicatricule correspond au vitellus de ce dernier œuf. Le reste du jaune, le blanc et la coquille de l'œuf d'oiseau, réserves nutritives ou moyens de protection non essentiels, manquent chez les mammifères. A la cicatricule est annexé une sorte de goulot *i* rempli d'une matière plus claire, englobant cette cicatricule et descendant vers le centre du vitellus ; on le nomme *vitellus blanc*.

Étudions d'abord ce que l'on sait des parties accessoires de l'œuf.

Coquille. — Elle est formée d'une substance organique sulfurée, analogue à la conchyoline, fortement imprégnée de sels calcaires et quelquefois de pigments qui paraissent dériver de ceux de la bile de l'animal (*Liebermann* ; *Vicke*). Voici des analyses de coquilles d'œuf dues à Vicke et à Brumerst :

	Poule.	Oie.	Héron.	Crocodile.
Matière animale	4,15	3,55	4,30	5,09
Carbonate de calcium	93,70	95,26	94,60	91,10
— de magnésium	1,39	0,72	0,69	2,33
Phosphate de calcium avec un peu de phosphate de magnésium	0,76	0,47	0,42	0,54
Eau	»	»	»	1,36

Suivant Roussin, l'introduction dans les aliments des carbonates de strontium, et surtout de magnésium, enrichit la coquille en ces éléments.

Membrane coquillière. — Elle possède la composition de l'osséine. Elle laisse à l'incinération un peu de cendres riches en phosphate de

chaux. La membrane des chalazes et celle qui forme les loges fragiles de l'albumen sont des dépendances de la membrane coquillière et doivent avoir la même composition.

Chambre à air. — Les gaz qu'elle contient seraient plus riches en oxygène que l'air ordinaire : Bischoff y a trouvé 23,5 pour 100 d'oxygène.

Composition moyenne de l'œuf. — Un œuf de poule pèse de 40 à 75 grammes, en moyenne 58 gr. Pour 100 parties de cet œuf la coque et les membranes pèsent 9 à 11, le blanc 60,5, le jaune 29. Le blanc est toujours plus lourd que le jaune.

Les œufs qui se rapprochent le plus de la constitution des œufs de mammifères sont ceux des poissons osseux. Il est intéressant d'en donner ici l'analyse. Nous reproduisons ici celle des œufs de carpe due à Gobley. Ils contiennent pour 100 parties :

Eau	64,08
Paravitelline	14,06
Oléine et margarine	2,57
Cholestérine	0,27
Lécithine	3,05
Cérébrine	0,21
Matières extractives	0,39
Matière colorante : trace de fer	0,03
Chlorhydrate d'ammoniaque	0,04
Chlorures alcalins	0,45
Sulfate et phosphate de potasse	0,04
Phosphates de chaux et de magnésie	0,29
Membranes et enveloppes	14,53

ALBUMEN DE L'ŒUF D'OISEAU

Si l'on observe au microscope l'albumen ou *blanc* de l'œuf de poule, on y distingue de délicates membranes qui le divisent en logettes remplies d'une matière glaireuse parsemée d'un grand nombre de granulations et de fines aiguilles de corps gras.

Albuminoïdes. — Lorsqu'on force l'albumen de l'œuf d'oiseau à passer sous pression à travers un nouet de toile serrée, le blanc ainsi privé en partie de ses membranes qui se déchirent, forme un liquide un peu visqueux, opalescent, ambré, d'un goût faiblement salin, sensiblement alcalin au tournesol. Il consiste en une solution imparfaite d'albumine que l'eau trouble légèrement. En en ajoutant 3 fois le volume du blanc, on peut filtrer le mélange et obtenir une liqueur claire d'où l'acide acétique affaibli, et l'acide carbonique lui-même, précipitent une substance soluble dans le sel marin au dixième. C'est une globuline que

l'on peut séparer aussi en saturant la liqueur par du sulfate de magnésium ou en l'additionnant de son volume d'une solution saturée de sel marin, ou tout simplement en dialysant le blanc d'œuf; la globuline se sépare alors. Le liquide de nouveau filtré, soumis à l'agitation mécanique, ou par le passage d'un gaz inerte (H, Az), donne un précipité fibrineux formé d'une substance albuminoïde que l'agitation seule suffit à séparer et rendre insoluble (*Melsens*), car elle se forme même dans le vide. J'ai trouvé que cette matière singulière représente environ un demi pour 100 du poids total de l'albumen: qu'elle décompose l'eau oxygénée; qu'elle se dissout dans le sel marin au 10ᵉ. Elle diffère de la fibrine en ce qu'elle ne se gonfle ni ne se dissout dans l'ammoniaque étendue, et que sa solution salée ne coagule pas par les acides, comme celle de la fibrine, et difficilement par la chaleur. Ces dernières différences disparaissent si l'on enlève par dialyse une partie du sel marin ajouté pour dissoudre cette substance.

Les matières précédentes séparées, il reste la majeure partie de la substance organique de l'albumen, c'est-à-dire l'*albumine* proprement dite ou *ovalbumine* que nous avons déjà étudiée (p. 78). Elle-même est un mélange de trois espèces : en effet, la coagulation de la solution de blanc d'œuf obtenue comme il a été dit plus haut, commence vers 50° par un léger trouble qui devient notable de 57° à 63°. L'on sépare ainsi le 5ᵉ environ du poids de l'albumine dissoute. Si l'on filtre alors avec les précautions nécessaires et qu'on réchauffe la liqueur, il ne se fait plus de 63° à 71° qu'un louche insignifiant; les $\frac{4}{5}$ du poids de l'albumine primitivement dissoute ne se coagulent que de 72° à 75°. Ces coagulations ne sont du reste pas instantanées. De ces expériences nous avons conclu autrefois que le blanc d'œuf contient à l'état soluble au moins deux variétés d'albumine ([1]). De la liqueur filtrée après coagulation par la chaleur, on peut encore extraire par addition d'un peu d'acide acétique, et grâce à l'ébullition, un albuminate alcalin que la chaleur seule ne suffit pas à précipiter si la liqueur primitive était neutre ou alcaline ([2]).

Enfin le blanc d'œuf contient une substance protéique que Mörner range parmi les mucoïdes, l'*ovomucoïde*. Elle représente 10 pour 100 du résidu sec.

([1]) M. A. Béchamp en distingue trois : l'une, qu'il nomme *primovalbumine*, jouit du pouvoir rotatoire $[\alpha]_j = -33°,1'$; la seconde du pouvoir $[\alpha]_j = -53°,6'$, c'est la *secondovalbumine*; une troisième, que l'alcool précipite, mais qui se redissoudrait ensuite dans l'eau, aurait comme pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_j = -70°,8'$; c'est la *leucozymase* de cet auteur, substance soluble douée d'un pouvoir zymotique.

([2]) Tous ces caractères des albuminoïdes se rapportent exclusivement à l'œuf de poule. *Il ne faudrait pas croire que les albumines des autres espèces se confondent avec celles-ci*, même celles des œufs de canard ou de dinde.

Matières accessoires du blanc d'œuf. — Quand par la coagulation à chaud en présence d'un peu d'acide acétique on a séparé les matières albuminoïdes, la solution contient toutes les autres substances du blanc d'œuf. On peut les recueillir en évaporant les liqueurs au bain-marie ou mieux dans le vide. Il reste alors un faible résidu, riche en sels, que l'on peut subdiviser comme il suit :

En l'épuisant avec l'éther on obtient un extrait bleuâtre qui par évaporation laisse des graisses neutres et de la cholestérine. Si l'on traite alors le résidu resté insoluble dans l'éther par de l'éther alcoolisé, on en retire encore de l'oléate et du palmitate de potassium. On enlève ensuite par l'eau des matières extractives azotées mal connues, un peu de glycose (0,08 à 0,05 pour 100 parties de blanc d'œuf primitif) et des sels solubles. L'incinération de la solution aqueuse évaporée et du résidu donne séparément les matières minérales solubles et insolubles. En procédant ainsi, 100 parties d'albumen d'œuf de poule ont donné :

Eau	86,68	85,0	80,0
Matières albuminoïdes	12,27	12,0	11,5
— extractives	0,38	0,77	0,45
Glycose	0,5	»	0,10
Graisses	traces	traces	traces
Sels minéraux	0,66	0,3	»

Les cendres forment de 6,4 à 6,8 pour 100 du blanc d'œuf sec. Voici, d'après Poleck et Weber, leur composition pour 100 parties :

Chlorure de sodium	9,16	14,07	»
— de potassium	41,29	42,17	39,30
Soude (non unie au chlore)	23,04	16,09	12,09
Potasse (non unie au chlore)	2,36	1,15	27,66 [1]
Chaux	1,74	2,79	2,90
Magnésie	1,60	3,17	2,70
Oxyde de fer	0,44	0,55	0,54
Acide phosphorique (P^2O^5)	4,83	3,79	3,16
— carbonique (CO^2)	11,60	11,52	9,67
— sulfurique (SO^3)	2,63	1,32	1,70
— silicique (SiO^2)	0,49	2,04	0,28

Nicklès a signalé dans ces cendres un peu de fluor. Le blanc d'œuf contient enfin quelques gaz et une trace de sels ammoniacaux.

On remarquera la richesse de ces cendres en sels de potasse, particulièrement en chlorure de potassium, ce qui les distingue essentiellement de celles du sérum sanguin. Ce signe suffirait à établir que l'albumen est un plasma intra-cellulaire. Une partie des bases est unie à l'albumine ; le reste paraît s'y trouver à l'état de carbonate, de phosphate et de sulfates de soude et de chaux.

(1) Pour la potasse totale comprenant, dans cette analyse, même celle du chlorure.

Les œufs des poissons cartilagineux ont aussi un albumen formé d'un feutrage de membranes qui contient un liquide aqueux très pauvre en albumine coagulable. Il en est de même des œufs de tortue ou de serpents.

VITELLUS, OU JAUNE, DE L'ŒUF

On a dit comment il était constitué. Mélangé par agitation, il forme une matière crémeuse, visqueuse, jaune orangé, faisant émulsion avec l'eau, d'odeur et de goût faibles, neutre, coagulable par l'alcool et par la chaleur.

Examinée au microscope, cette matière se montre composée de sphérules de deux espèces : les unes riches en graisse et en lipochrome ; les autres petites, transparentes, presque incolores. Ces sphérules sont semi-cristallines et albuminoïdes ; elles correspondent à l'aleurone des semences végétales.

Le vitellus contient essentiellement, comme matière albuminoïde, la *vitelline*, décrite p. 119. Considérée autrefois comme une globuline, elle est actuellement rangée parmi les nucléoalbumines. Soumise en effet à l'action du suc gastrique, elle laisse un résidu de nature nucléinique. Il convient de signaler en outre dans le jaune d'œuf la présence d'une nucléine ferrugineuse, l'*hématogène*, découverte et étudiée par Bunge (Voir p. 126).

Lorsqu'on épuise le jaune par un mélange d'eau et d'éther, la vitelline reste indissoute. En reprenant le résidu insoluble dans l'éther par le sel marin au 10e, on dissout la vitelline et on laisse la nucléine, il suffit d'étendre d'eau pour précipiter la vitelline de cette solution. La vitelline se rencontre aussi dans les plaques vitellines des œufs de vertébrés.

L'eau éthérée qui a servi à laver le jaune contient une petite quantité d'albumine coagulable par la chaleur, un peu de protagon et de glycose, du glycogène (*Dastre*), quelques matières extractives azotées parmi lesquelles un ferment saponifiant les graisses neutres (*Abelous et Blarez*), enfin et des sels solubles.

Quant à l'éther il dissout les graisses, la lécithine, la cholestérine, ainsi que du protagon qui se précipite par le repos et le froid. On évapore l'éther, on concentre et précipite par l'alcool ; il sépare la cholestérine qui cristallise. La solution alcoolique mère, évaporée dans le vide, laisse les graisses et les pigments. En saponifiant par la soude alcoolique on transforme les graisses en savons. Si l'on évapore et reprend alors par l'éther, on dissout les matières colorantes [1].

[1] Telle est la méthode d'analyse ordinairement employée. Il conviendrait de la modifier et d'appliquer au vitellus d'œuf d'oiseau, celle que nous avons exposée p. 318, pour l'analyse immédiate du cerveau.

Voici trois analyses moyennes du jaune d'œuf de poule :

	Avant l'incubation. (*Gobley*.)	Avant l'incubation. (*Parkes*.)	Après 17 jours d'incubation. (*Parkes*.)
Eau	51,49	47,19	44,79
Vitelline et autres matières protéiques	15,76	15,63	13,94
Margarine et oléine	21,30	22,84	26,93
Cholestérine	0,44	1,75	1,46
Lécithine	8,43	10,72	10,68
Cérébrine	0,30	»	»
Chlorures de potassium, de sodium ; sulfate de potasse	0,277	0,36 (pour ces deux lignes)	1,34 (pour ces quatre lignes)
Sel ammoniac	0,034		
Phosphates de chaux et de magnésie	1,022	0,61 (pour ces deux lignes)	
Matières colorantes, traces de fer, glycose	0,553		

Cent parties de cendres laissées par calcination du jaune présentaient, d'après Poleck et Weber, la composition suivante :

Sel marin	»	»	9,12
Soude	5,12	6,57	1,08
Potasse	8,93	8,05	10,90
Chaux	12,21	13,28	13,62
Magnésie	2,07	2,11	2,20
Oxyde de fer	1,45	1,19	2,30
Acide phosphorique libre	5,72	»	»
— — combiné	63,81	66,70	60,16
Silice	0,55	1,40	0,62

On remarquera dans ces cendres l'énorme proportion d'acide phosphorique en grande partie uni à la chaux d'abord, à la potasse et à la magnésie ensuite.

La vitelline et les granules d'aleurone (vitelline insoluble) sont les matières albuminoïdes essentielles du jaune d'œuf. Celles que Fremy et Valenciennes ont nommées *ichtine* (œuf de raie), *émydine* (œuf de tortue), se présentent dans le vitellus en granulations de forme quadrangulaire. Elles restent lorsqu'on épuise les vitellus successivement par l'eau, l'alcool et l'éther. L'ichtine est soluble dans les acides acétique et phosphorique ; elle contient 1,9 0/0 de phosphore. L'*ichtidine* des œufs de carpe se dissout dans très peu d'eau et s'en précipite si l'on étend beaucoup. Ces matières disparaissent dans l'œuf qui mûrit.

Gobley a trouvé $8^{gr},43$ de lécithine et $0^{gr},30$ de cérébrine dans 100 grammes de jaune d'œuf de poule ; $3^{gr},04$ de lécithine et $0^{gr},205$ de cérébrine dans 100 grammes d'œufs de carpe bien formés ; le jaune d'œuf contient, d'après Miescher, de 1 à 1,7 pour 100 de nucléine.

Outre la glycose, dont la proportion s'élève, d'après mes essais, à 0,180 environ par vitellus moyen, le jaune d'œuf de poule contient un

grand nombre de granules microscopiques de structure analogue à l'amidon, mais plus petits, qui ont la propriété de bleuir par l'iode. Ils existent déjà dans l'œuf renfermé dans l'ovaire, mais disparaissent à mesure que se développe l'embryon(1).

Les *matières colorantes* de l'œuf sont au nombre de deux. L'une exempte de fer paraît se rapprocher beaucoup des matières biliaires; l'autre plus difficilement soluble est ferrugineuse et ressemble à l'hématoïdine. Elles sont l'une et l'autre soluble dans l'alcool froid.

INFLUENCE DU TEMPS ET DE L'INCUBATION SUR LA COMPOSITION DE L'ŒUF

Pendant la maturation de l'œuf des poissons osseux, on voit nettement les matières vitellines insolubles diminuer petit à petit et être remplacées par une substance albumineuse transparente où se distinguent bientôt des granulations de graisses neutres et de lécithine.

Un œuf de poule non fécondé perd de son poids en se desséchant à travers la coquille.

Soumis à l'incubation, il exhale de l'acide carbonique en même temps que de la vapeur d'eau et absorbe de l'oxygène; le vitellus devient plus foncé; il ne se dégage aucun produit putride. Au bout de huit jours il perd 5 pour 100, au bout de 14 jours 13 pour 100 de son poids; il a perdu 16 à 20 pour 100 à peu près au 21e jour quand le poulet va naître. L'œuf incubé respire : il absorbe de l'oxygène, dégage de l'acide carbonique, *un peu d'azote* et de la vapeur d'eau. Cette dernière représente les 11 douzièmes de la perte totale. Le poids d'oxygène qu'absorbe l'œuf soumis à la couvaison est plus grand que celui qui correspond à l'acide carbonique exhalé dans le rapport de 100 à 55 vers le 10e jour, de 100 à 81 du 16e au 19e.

Pendant la couvaison, l'œuf dégage par lui-même de la chaleur (*Valenciennes*). Il s'y fait un certain nombre de transformations encore imparfaitement connues. Après 8 jours d'incubation, le blanc est modifié. A l'ébullition il se prend en une masse de caillots jaunis par une matière huileuse venue peut-être du vitellus qui reste encore presque intact. Vers la fin, le blanc est réduit à un résidu terreux, et le jaune très diminué est engagé dans la cavité abdominale de l'embryon.

Baudrimont et Martin Saint-Ange d'une part, Prévost et Morin de l'autre, ont affirmé que la quantité des matières grasses contenues dans l'œuf diminue de près de moitié durant l'incubation. Ce point reste encore douteux. Prévost et Dumas n'avaient trouvé, dans leurs expériences, qu'une diminution presque insensible des graisses, et Parkes aurait

(1) *Compt. rend.*, LXXXVIII, 752.

observé que les matières du vitellus solubles dans l'éther augmentent durant l'incubation.

Pendant que se développe l'embryon, la quantité de chlore existant à l'état de chlorures dans les cendres totales de l'œuf diminue, tandis qu'augmente le poids des oxydes de calcium et de magnésium empruntés à la coque (*Prout*). Il paraît probable que les chlorures alcalins servent en partie à constituer les chlorophosphates des os.

Voici un tableau qui donne, d'après Prévost et Morin, les variations qui se passent dans l'œuf couvé :

Composition de 1000 *parties d'œuf (l'eau étant exclue).*

	ŒUFS FRAIS				ŒUFS APRÈS L'INCUBATION				
	Coquille	Blanc	Jaune	TOTAL	Jaune	Membranes du jaune	Coquille, chorion amnios	Fœtus	TOTAL
Matières organiques exemptes de graisses.	»	150	152	302	55	48	4,2	169	276
Produits solubles dans l'éther.	»	»	»	117	»	»	»	»	63
Cendres.	4,0	8,5	9	21,5	1,50	2,0	0,40	18	22
Phosphates insolubles .	»	1,3	9	10,3	1,45	2,0	0,15	11	14,6
Sels solubles	»	6,8	»	6,8	0,05	»	0,25	7,3	7,6

Le phosphore des phosphates du fœtus paraît donc être emprunté au jaune de l'œuf; la chaux en partie à la coque, en partie au blanc; la potasse, d'après les renseignements ci-dessus donnés, au blanc et au jaune. La perte de poids observée se fait sentir sur les corps gras, sur les albuminoïdes et sur les hydrates de carbone. Le fœtus se nourrit donc à la façon de l'animal adulte.

CINQUANTE-HUITIÈME LEÇON

LA MATIÈRE SÉMINALE.

La matière spermatique est sécrétée par les deux glandes testiculaires. Au moment de l'éjaculation, elle se mélange de liquides accessoires fournis par la prostate, les vésicules séminales et les glandes de Cowper.

Le testicule est essentiellement formé par l'agglomération de tubes étroits, très contournés, venant aboutir au canal déférent qui va verser aux vésicules séminales le produit de la sécrétion. Ces canalicules séminaux sont constitués par une membrane propre, hyaline, nucléée,

extérieurement revêtue d'une tunique de fibres conjonctives. Chez l'adulte, cette membrane est recouverte intérieurement de deux à trois couches de cellules de $0^{mm},01$ de diamètre, renfermant des granulations en partie grasses, en partie amylacées, englobées dans une masse pâle. Les cellules les plus internes s'allongent vers la lumière centrale du conduit, et se transforment peu à peu en spermatozoïdes dont la queue est dirigée vers l'axe du canal. Les groupes de spermatozoïdes restent encore unis, sous forme de touffes ou d'éventails, par une substance granuleuse qui disparaît successivement et met ainsi chacun des spermatozoïdes en liberté (fig. 106). Ils présentent une tête et une longue queue qui leur permet de rapides mouvements de progression.



Fig. 106.
Spermatozoïdes.

L'extrait aqueux du testicule est légèrement alcalin. Il contient de l'albumine, une globuline précipitable lorsqu'on sature la liqueur de sel marin (*Sertoli*); une nucléine très abondante ; de la lécithine, de la cholestérine, de l'inosite, des graisses, de l'adénine, de la xanthine, de la sarcine, de la guanine, un ou plusieurs ferments. Les matières salines sont surtout formées de chlorures alcalins. Tout le monde connaît les expériences de Brown-Séquard sur les effets de l'injection sous-cutanée de l'extrait fait à froid, et filtré sur biscuit de porcelaine, du testicule des jeunes animaux. D'après ce physiologiste, toutes les fonctions dépendant de l'énergie des centres nerveux sont notablement et rapidement excitées ou améliorées par ces injections ([1]).

Tel qu'il sort des canaux déférents, le sperme est un fluide épais, filant, sans odeur, de couleur blanche légèrement ambrée, à réaction neutre ou très faiblement alcaline; il contient quelques globules muqueux, des granulations brillantes et une énorme quantité de ces corpuscules spécifiques dont nous venons de dire l'origine et qui constituent l'élément fécondant mâle essentiel, le *spermatozoïde*.

A ce fluide principal versé dans les vésicules séminales par le canal déférent viennent s'ajouter : 1° le *liquide de glandules de ce canal*, liquide visqueux, un peu gris jaunâtre ; 2° le *produit sécrété par les vésicules séminales* elles-mêmes ; il est brunâtre, crémeux, riche en albumine, mêlé de cellules épithéliales de desquamation et de petits coagulats solubles dans l'acide acétique ; 3° le *fluide des glandes prostatiques*, abondant au moment de l'éjaculation. Il est laiteux, alcalin, et contient de 98 à 98,5 pour 100 d'eau et 0,5 à 1,1 d'une matière albuminoïde spéciale. Chez le cheval cette sécrétion laisse à l'incinération

([1]) Voir *Compt. rend. Soc. biolog.*, 1889, p. 415, 420, 430, 454; *Arch. de physiol.*, 1889, p. 201, 651, 740, et 1890, p. 641.

un peu plus de 1 pour 100 de cendres riches en sel marin mêlé de phosphates et de sulfates de potasse et de chaux; 4° *l'humeur des glandes de Cowper* sécrétée par les glandules du canal de l'urèthre. C'est un liquide filant, transparent, alcalin, un peu salé.

Le sperme éjaculé. — Le sperme éjaculé est donc une humeur très complexe contenant, outre son facteur essentiel, les *spermatozoïdes*, les produits fournis par les glandes accessoires des organes génitaux mâles.

C'est une liqueur d'aspect non homogène, formée d'îlots blancs opaques plus riches en spermatozoïdes, qui nagent au milieu d'un liquide filant et clair. Son odeur rappelle celle du gluten frais. Suivant Ch. Robin, cette odeur ne serait propre à aucune des sécrétions qui concourent à la former, et ne se produirait qu'au moment de l'éjaculation. Elle est due à un alcaloïde remarquable, la *spermine*, dont on a parlé (p. 226). La saveur du sperme est légèrement muqueuse et salée.

Jeté dans l'eau, il tombe au fond; une partie se dissout, l'autre se coagule en flocons rénitents, élastiques, translucides. Après l'éjaculation le sperme se prend à l'air en une masse gélatineuse qui plus tard se fluidifie de nouveau.

Il est très légèrement alcalin grâce à l'apport de l'humeur prostatique. La laitance des poissons est neutre.

La liqueur dans laquelle nagent les spermatozoïdes est presque transparente, elle contient des albuminoïdes divers, peut-être un peu de cérébrine et de lécithine, du phosphate de spermine, des sels, parmi lesquels prédominent le chlorure de sodium et les phosphates terreux. Ses matières protéiques sont la mucine, toujours en faible proportion, et la *spermatine*. Cette dernière est soluble dans l'eau, coagulable par l'alcool mais non par la chaleur, précipitable par l'acide acétique avec redissolution dans un excès, et par le ferrocyanure de potassium en présence d'un peu d'acide acétique. Après dessiccation, elle devient insoluble dans l'eau, qui la gonfle seulement; elle reste soluble dans les acides et les alcalis dilués.

Lorsqu'on évapore lentement le sperme, il s'y dépose des prismes à quatre pans, à faces terminales rhomboédriques, ou des doubles pyramides clinorhombiques à quatre faces. Ces cristaux peuvent apparaître spontanément quelques heures après l'émission du sperme. Ce sont les cristaux dits de *Charcot-Leyden*. On a discuté longtemps sur leur nature; on sait aujourd'hui qu'ils sont constitués par du phosphate de spermine (p. 226).

L'élément fécondant spécifique du sperme, le spermatozoïde, n'a pu être analysé séparément. Il est essentiellement formé d'une matière contractile; les acides faibles enrayent et font rapidement disparaître

les mouvements du spermatozoïde; les milieux légèrement alcalins l'entretiennent; la température optima de leur activité est de 35 à 40°. Les solutions fortement alcalines ou légèrement acides, l'éther, l'alcool, le chloroforme, les essences, les sels métalliques, le sirop de sucre, l'urine, les mucosités anormales du vagin ou du col utérin, une température supérieure à 53°, etc., gênent ou font disparaître en eux tout signe de vitalité; le café, la coca, la morphine, l'urée, la glycérine, le sel marin, le curare paraissent sans action sur eux.

Le corps des spermatozoïdes est principalement formé de matières albuminoïdes mêlées et combinées en partie à la lécithine et à la cérébrine; leur tête est surtout riche en acide nucléinique. En traitant le sperme par une solution de sel marin au 10e, on en sépare les portions étrangères aux spermatozoïdes et on obtient une gelée glaireuse où l'on trouve surtout une combinaison résultant de l'union de la nucléine à la protamine de Picard, $C^{16}H^{32}Az^{9}O^{2}$ (p. 226). Si, après avoir desséché le sperme des mammifères, on le reprend par un mélange d'alcool et d'éther, on obtient environ 4 pour 100 d'un corps jaunâtre d'aspect gras qui, par incinération, donne beaucoup d'acide phosphorique libre. Les spermatozoïdes, lorsqu'on les calcine, laissent environ 5 pour 100 de cendres formées surtout de phosphates.

Ils résistent à la putréfaction. Les acides sulfurique, nitrique, acétique ne les dissolvent pas complètement. Ces caractères permettent de les retrouver et de les reconnaître en médecine légale.

Analyse du sperme. — Les analyses du sperme total sont rares et anciennes. En voici trois dues à Vauquelin et Kölliker.

	Homme.	Cheval.	Taureau.
Eau	90	81,9	82,1
Matières albuminoïdes et extractives	6	16,45	15,3
Extrait éthéré		»	2,2
Matières minérales	4	1,61	2,6

75 % des cendres du sperme sont formées de phosphate calcique.

Miescher a trouvé dans la laitance mûre de saumon: *nucléine*, 48,68; *protamine*, 26,76; *matières protéiques*, 10,32; *lécithine*, 7,47; *cholestérine*, 2,24; *graisses*, 4,53.

Si nous n'avons pas de documents complets sur le sperme des mammifères, nous pouvons utiliser du moins le beau travail de Gobley sur la laitance des poissons osseux. Voici l'analyse de celle de carpe:

Eau	78,80
Albuminoïdes et membranes	20,24
Lécithine	1,01
Cérébrine	0,21

Cholestérine	0,16
Corps gras neutres	2,12
Matières extractives	0,36
Sel ammoniac (*sels de triméthylamine*)	0,05
Chlorures alcalins	0,38
Sulfates alcalins	0,14
Phosphates de chaux et de magnésie.	0,52

Il résulte de ces recherches que la laitance de carpe présente la plus grande conformité de composition et de propriété avec le jaune d'œuf et le cerveau.

CINQUANTE-NEUVIÈME LEÇON

LE LAIT. — SES CARACTÈRES GÉNÉRAUX; SA COMPOSITION; SES PRINCIPES IMMÉDIATS.

Le lait sécrété par les glandes mammaires des femelles de mammifères après la parturition, et destiné à nourrir leurs petits, contient essentiellement : une substance protéique, la *caséine*; un sucre, le *lactose* ou lactine; des *substances grasses* neutres; des *sels minéraux*.

La mamelle est formée d'une trame de tissu fibreux lamellaire, mêlé de fibres élastiques, subdivisant le parenchyme de la glande en lobes et lobules. Hors l'état de lactation, ces lobules contiennent des globules blancs et de larges cellules nucléées, granuleuses, infiltrées d'un pigment jaune et d'une matière qui, d'après Bert, donnerait du sucre lorsqu'on la fait bouillir avec les acides étendus. Les derniers alvéoles des lobules glandulaires sont revêtus d'une couche d'épithélium polyédrique granuleux qui repose sur une substance propre formée de cellules entrelacées. C'est dans cet épithélium spécifique que se produisent chez la nourrice les globules graisseux.

Le lait est essentiellement constitué par le mélange de ces globules lactés, à dimensions très variables, avec le produit liquide résultant de la sécrétion des mêmes cellules.

La mamelle fabrique en elle-même les produits de sa sécrétion. On ne trouve dans le sang, ni caséine, ni sucre de lait : les matières grasses du beurre ne sont pas directement extraites des aliments. Chez la chienne, la quantité de beurre sécrété sous forme de lait augmente avec une alimentation exclusive de viande dégraissée.

Lorsqu'on nourrit une femelle uniquement de viande, elle continue indéfiniment à produire du sucre de lait, mais la quantité moyenne de ce principe diminue. Elle augmente au contraire dès que l'on ajoute à l'alimentation du sucre de canne ou de l'amidon.

La quantité de lait sécrétée est très variable. Elle serait en moyenne

chez la femme de 900 à 1000 grammes par jour, c'est-à-dire de 16 grammes environ par kilogramme du poids du corps en 24 heures. Une bonne vache donne de 8 à 10 litres de lait et plus par jour.

CARACTÈRES ET COMPOSITION DU LAIT

Caractères physiques. — Le lait se présente, en général, sous la forme d'un liquide blanc plus ou moins opaque, de consistance un peu crémeuse, de saveur douceâtre, d'odeur fade rappelant celle de l'animal. Son opacité est due aux globules butyreux qu'il tient en suspension et, accessoirement, à sa matière caséeuse émulsionnée.

La densité du lait varie légèrement comme sa composition. Elle est *en moyenne* de 1030 dans l'espèce humaine. Voici un tableau du poids du litre de lait déduit d'un très grand nombre d'expériences :

Espèces.	*Filhol et Joly.*	*Brisson.*	*Quevenne.*	*Simon.*
Femme.	1028 à 1032gr	»	1032gr	1028 à 1034gr
Vache	1032	1032gr	1029 à 1034gr	1034
Chèvre.	1030	1034	»	»
Brebis	1037	1040	»	»
Anesse.	1029	1035	1032 à 1035	»
Jument.	1028 à 1032	1034	»	»
Chienne	1040	»	»	1034

La couleur du lait varie du blanc pur au blanc jaunâtre, bleuâtre ou quelquefois légèrement verdâtre. Ces teintes peuvent provenir de l'alimentation : le sainfoin, l'*Equisetum arvense*, l'*Anchusa officinalis* colorent légèrement le lait en bleu; la garance, le safran, le *Gallium rubioïdes*, le teignent un peu en rouge. D'autres fois ce sont des vibrions spéciaux, les *Vibrio xanthogenus* ou *ycagonenus*, qui pullulent dans le lait et le colorent.

Leeuvenhœck découvrit le premier que le lait consiste en un plasma légèrement opalescent, tenant en suspension des globules de diamètre variable de 1/100 à 1/1000 de millimètre. Raspail admit que parmi ces globules les uns sont des globules de matières grasses, les autres de fines granulations protéiques. Duclaux distingue trois sortes d'éléments en suspension dans le lait : les globules gras, des granulations phosphatiques très petites, et de la caséine, cette dernière ne se manifestant pas à l'examen microscopique, mais ne filtrant pas à travers le biscuit de porcelaine.

On a longuement discuté pour savoir si les globules gras du lait sont, ou ne sont pas, pourvus d'une membrane d'enveloppe. Dumas, Henle, Lehmann, Fleichmann admettaient cette membrane. A l'appui de cette opinion on peut apporter les faits suivants : l'éther agité avec le lait ne

dissout pas ses graisses ; dès que le lait est additionné de soude caustique, l'éther dissout ses globules gras. Il semble donc que ces globules sont protégés par une substance insoluble dans l'éther, et que dissout la soude comme elle le fait de toute substance protéique. Le lait ou la crème barattés fournissent, on le sait, du beurre par l'accollement de leurs globules gras. Cette opération du barattage semble briser une vésicule dont la paroi empêchait l'accollement des contenus. Quelques auteurs pensent que les globules gras du lait n'ont pas de membrane d'enveloppe : jamais on n'a pu la mettre en évidence sous le microscope ; tout au plus les globules graisseux seraient-ils entourés d'une atmosphère diffuse, non limitée, de matières protéiques. De fait, le lait représente une émulsion parfaite et les propriétés physiques de ces sortes de mixtures suffiraient, semble-t-il, à expliquer la permanence de l'émulsion.

On trouve environ 1 500 000 globules butyreux par millimètre cube de lait. Ce nombre peut s'abaisser à 200 000 et s'élever à 5 000 000 (*E. Bouchut*). Le lait contient en moyenne 5,5 millions de globules de toute espèce par millimètre cube.

Caractères chimiques. — Abandonné au repos, à la température de 8 à 15°, le lait se sépare en deux couches : les globules butyreux, moins denses que la liqueur où ils sont suspendus, montent vers la surface et y forment la *crème* ; un liquide inférieur, translucide et de couleur blanc bleuâtre, contient les autres éléments du lait.

L'ascension spontanée de la crème est toujours lente et incomplète. Pour la séparer rapidement et complètement on a recours dans l'industrie à l'emploi de puissantes machines centrifuges animées d'un très rapide mouvement de rotation. La crème, plus légère, se réunit vers l'axe de rotation ; le liquide, plus lourd, est rejeté à la périphérie.

Le lait est généralement un peu alcalin grâce à son phosphate basique de soude. Celui de femme surtout offre ce caractère d'une façon remarquable ; ceux de vache et d'ânesse peuvent être neutres, et même très faiblement acides si l'animal est complètement privé d'exercice. Le lait des carnivores est toujours acide.

Exposé à l'air le lait absorbe en 3 jours plus que son volume d'oxygène.

Quelle que soit son origine, le lait, même à l'abri du contact de l'air et de ses poussières, prend une réaction faiblement acide quelque temps après la traite. Cette acidité est accélérée par la chaleur, l'état électrique de l'atmosphère, etc. Elle est généralement due au développement dans le lait de vibrions et autres micro-organismes. Il en résulte d'abord un peu d'acide lactique qui se forme aux dépens du sucre de lait, puis cet acide agissant sur la caséine, la précipite en partie ; le lait *se caille*, comme on dit. Nous allons revenir sur ce phénomène.

Les laits frais de vache, chèvre, ânesse, femme, etc., ne se coagulent pas par la chaleur seule. Quand on les chauffe, il se produit à leur surface, sous l'influence de l'air, une pellicule augmentant peu à peu d'épaisseur et qui paraît être due à un mélange de matières minérales et notamment de phosphate de chaux en partie uni à de la caséine précipitée.

Seuls, le *colostrum*, sécrétion de la glande mammaire dans les premiers jours qui suivent la parturition, le lait de truie, quelquefois celui de chienne, et les laits des carnivores, se coagulent plus ou moins complètement lorsqu'on les chauffe.

Les acides minéraux, beaucoup d'acides organiques (acétique, lactique), coagulent le lait à froid ou à chaud. Il en est de même du tanin, de l'alcool, des sels des métaux lourds, des sels neutres à bases alcalines ou terreuses ajoutés en quantité suffisante. Les laits de femme et d'ânesse ne coagulent pas par les acides organiques, même à chaud.

Les étamines de fleurs d'artichaut et des divers *carduus* caillent le lait lentement, surtout vers la température de 40 à 45°.

La *présure* est ce liquide sécrété par le 4e estomac du veau, et par certaines glandes spéciales de l'estomac des animaux (p. 528) dont le ferment caille le lait. Elle se prépare en épuisant la caillette du veau avec une solution de chlorure de sodium à 5 pour 100 et précipitant par l'alcool. Une partie de cette poudre sèche peut coaguler plus de 200 000 fois son poids de lait. Elle agit sur la caséine en liqueur faiblement acide, neutre ou très légèrement alcaline, et perd toute efficacité au delà de 70°. C'est avec elle, ou avec le liquide provenant de la macération plus active encore des testicules de jeune veau non sevré, qu'on prépare le *caillé* qui, frais ou fermenté, forme les fromages ([1]).

L'estomac de chaque mammifère paraît plus propre qu'aucun autre à coaguler le lait de son espèce (*Simon*).

Le tableau suivant donne la composition centésimale *moyenne* d'un certain nombre de laits usuels :

	FEMME			VACHE	ANESSE	JUMENT	CHÈVRE
Eau	87,2	87,1	87,8	86,13	90,12	82,8	79,1
Caséine et autres albuminoïdes. .	1,9	1,95	2,17	4,92	2,03	1,64	8,69
Corps gras. . . .	4,3	4,20	4,5	4,05	1,55	6,87	8,55
Sucre de lait. . .	6,0	7,37	5,5	5,50	5,80	8,65	2,70
Sels	0,28	0,21	0,18	0,40	0,50		0,32
	Christen	*Ferry*	*Filhol et Joly*	*Filhol et Joly*			

([1]) Certaines moisissures, l'urine et quelques ferments aérobies, jouissent aussi de la propriété de cailler le lait. La pepsine ne le coagule pas. Sur les caractères du *ferment de la présure* ou *caséase* et sur sa préparation, voir p. 528.

On voit que, sur 100 parties, le lait contient de 79 à 80 parties d'eau; de 1,5 à 8,6 d'albuminoïdes; de 1,5 à 8 de corps gras; de 2,5 à 8,5 de sucre de lait, et de 0,20 à 0,50 de sels divers. Nous allons donner sur chacune de ces catégories de substances les renseignements nécessaires.

Eau; résidu fixe. — L'eau varie suivant les laits. Celui d'ânesse en contient le plus (90 à 91 pour 100), et celui de chienne le moins (73 à 80 pour 100). Le poids du résidu fixe est complémentaire; il est en moyenne de 9,3 pour le lait d'ânesse, de 11,0 pour celui de jument de 12,6 pour celui de femme, de 13,6 pour celui de vache, de 15 à 16 pour celui de chèvre, de 18 pour celui de brebis, de 20,5 pour celui de truie, de 26 pour le lait de chienne.

Substances protéiques du lait. — Le lait contient trois substances protéiques : une caséine, une albumine et une globuline.

La caséine constitue la majeure partie des substances protéiques du lait. Elle est caractéristique de cette humeur; on ne la trouve dans aucune autre liqueur ou tissu de l'économie.

On peut séparer la caséine du lait par divers procédés dont le plus employé consiste à aciduler le lait d'acide acétique qui le caille, à séparer les grumeaux, à les priver de graisse par l'éther, à les redissoudre dans du sesquicarbonate d'ammoniaque, filtrer et précipiter enfin la liqueur limpide par de l'acide acétique juste en quantité suffisante. La *caséine* ainsi recueillie est lavée à l'eau. C'est la matière albuminoïde principale des laits de vache, de chèvre, de brebis, etc. Nous avons donné ses propriétés dans notre *Ire Partie* (p. 100).

Accessoirement le lait contient une albumine et une globuline, ainsi qu'il résulte des recherches de A. Béchamp, Hammarsten, Sebelien, Arthus.

Ce dernier savant a insisté sur la différence fondamentale suivante existant entre la caséine d'une part, les albumines et les globulines de l'autre. La caséine peut être soumise à l'action d'une température de 100° sans perdre la propriété de se dissoudre dans certaines solutions salines neutres, telles que les solutions aqueuses de fluorure de sodium; au contraire les albumines et globulines perdent à 100° la propriété de se dissoudre dans leurs dissolvants ordinaires. En d'autres termes la caséine est incoagulable à 100°; les albumines et les globulines sont coagulables à cette température.

Or, si après avoir précipité la caséine du lait, soit en l'acidifiant par l'acide acétique, soit en le saturant de chlorure de sodium, on porte à l'ébullition le liquide séparé par filtration, on détermine la formation d'un coagulum insoluble dans l'eau et les solutions salines. Le lait contient donc des substances protéiques coagulables.

Lorsqu'après avoir précipité la caséine du lait par l'acide acétique, on filtre et neutralise l'acide, on obtient une liqueur contenant les principes protéiques coagulables. Cette liqueur, saturée de sulfate de magnésie, précipite une substance ayant les propriétés d'une globuline, c'est la *lactoglobuline*. La liqueur saturée de sulfate de magnésie, débarrassée de ce précipité, coagule à l'ébullition : le coagulum correspond à une albumine, la *lactalbumine*. Pour obtenir cette lactalbumine non coagulée, il suffit de précipiter la caséine et la globuline en saturant le lait de sulfate de magnésie à froid; l'addition d'acide chlorhydrique à la liqueur filtrée provoque la précipitation de la lactalbumine.

La lactalbumine coagule à une température de 72° à 84°. Elle se distingue de la sérumalbumine par son pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -37°$.

La lactoglobuline est très voisine de la sérumglobuline sinon identique avec elle.

Le lait ne renferme pas de substances protéiques autres que celles qu'on vient de signaler [1]. Il ne contient ni protéoses, ni peptones, ainsi que l'ont établi Hammarsten, Dogiel, Halliburton. Pour l'établir on précipite la caséine du lait par l'acide acétique; le liquide étant filtré, on l'additionne de 20 à 25 fois son volume d'alcool fort; toutes les matières albuminoïdes se précipitent, on les recueille et les met en contact avec une nouvelle quantité d'alcool à 95° centésimaux; après une ou deux semaines, on reprend par l'eau, qui dans ces conditions ne peut dissoudre que les peptones et les protéoses. En saturant la liqueur par du sulfate d'ammonium, on précipiterait les protéoses; les peptones, s'il y en a, resteraient en solution. En opérant par cette méthode, les auteurs précédemment cités n'ont trouvé trace ni de protéoses, ni de peptones dans le lait de vache; dans le lait conservé elles sembleraient se produire en petite quantité aux dépens de la caséine.

On trouve dans le lait une certaine proportion de nucléine [2].

Sous quel état la caséine existe-t-elle dans le lait? — La caséine est-elle dissoute dans le lait comme la lactalbumine? Une expérience primitivement faite, paraît-il, par Zahn, que Duclaux et l'auteur de cet Ouvrage ont souvent répétée, semble démontrer le contraire. Filtré par aspiration à travers l'argile cuite, ou le biscuit de porcelaine, le lait de vache fournit une liqueur transparente qui ne contient pas de caséine, mais seulement un peu d'albumine coagulable à chaud, du sucre et des sels. Il se dépose, sur le filtre de biscuit, une matière insoluble qui, privée de ses graisses par l'éther, forme une couche translu-

(1) La lactoprotéine de Millon et Commaille et autres, ne sont que des produits de transformation résultant de l'action des réactifs employés sur les principes du lait.

(2) Sur les matières albuminoïdes du lait, voir Duclaux, *Compt. rend.*, XCVIII, 373.

cide et cornée jouissant des propriétés d'un mélange de caséine et de nucléine. La caséine serait donc gonflée dans le lait et comme à l'état de mucilage léger [1]. Elle résulterait de la désagrégation et du gonflement par l'eau du protaplasma propre des épithéliums spécifiques de la glande mammaire. Il n'est pas douteux que cette caséine ne soit, dans le lait, à l'état de caséinates alcalin ou alcalino-terreux, peut-être même unie aux phosphates. L'oxalate d'ammoniaque ne précipite dans le lait qu'une trace de chaux. Le phénomène de la coagulation de la caséine par les acides est certainement dû à la décomposition de ces caséinates alcalins ou caséinophosphates.

Il n'est pas certain que la caséine soit identique dans le lait des diverses espèces animales. Il est probable qu'il existe d'assez grandes différences si l'on en juge entre autres choses par leur digestibilité et la précipitabilité plus ou moins facile de la caséine des divers laits par l'acide acétique : le lait d'ânesse et le lait de femme, en particulier, exigent pour précipiter leur caséine une quantité d'acide acétique bien plus grande que le lait de vache ou de chèvre.

Beurre. — Le beurre résulte de l'agglomération des globules gras du lait. Il diffère un peu de composition en chaque espèce. Celui de vache, le mieux étudié, contient environ 30 pour 100 d'oléine, 68 pour 100 de margarine et 2 pour 100 de butyrine, avec une faible quantité de stéarine, de caproïne et de caprine (*Chevreul*). Suivant Heintz, il renferme de l'oléine, beaucoup de palmitine, un peu de stéarine, de myristine et de butine. On y trouve, d'après Duclaux, 93 pour 100 d'oléine, palmitine et stéarine; 4,4 de butyrine; 2,5 de caproïne; 0,1 de capryline et de caprine, ainsi qu'une faible quantité d'acide butyrique libre. Celui de femme est plus fluide que le beurre de vache.

Le beurre contient toujours, interposées, un peu de caséine et de lactose. Comme quantité, c'est l'élément le plus variable du lait. Chez la vache en lactation, la proportion des corps gras du lait qu'elle fournit peut être notablement supérieure à celle qu'elle reçoit par son alimentation, ce qui démontre bien qu'une partie, et plus probablement la totalité des corps gras du lait provient de l'animal lui-même.

Le lait de jument peut ne contenir que $0^{gr},5$ de beurre au litre (*Denigès*).

Le rancissement du beurre paraît être provoqué par certains microbes. Il se ralentit beaucoup en présence des antiseptiques. L'action de l'eau,

(1) Nous remarquerons toutefois ici que lorsqu'on soumet le lait à la filtration sur biscuit de porcelaine au moyen du vide, il se dégage d'une manière continue, d'après nos observations, des gaz et particulièrement de l'acide carbonique. Ce sont ces gaz qui tiennent peut-être en dissolution le caséinophosphate calcaire du lait. Le même phénomène se produit à un degré plus frappant encore, quand on filtre des solutions contenant des caséines végétales.

de l'air, de la lumière, des acides, l'accélère; le sel marin, le borax, le retardent. Le beurre absorbe de l'oxygène à l'air, mais ne dégage pas proportionnellement de l'acide carbonique.

Sucre de lait ou lactose. — Nous avons déjà décrit cette substance (t. II, p. 246). Elle existe dans tous les laits sans jamais manquer. On ne sait comment elle se forme dans la mamelle où l'on ne trouve pas de glycogène; le sang ne contient pas ce sucre. Pour une même espèce, le poids de la lactose varie peu dans le lait, mais il est très différent d'une espèce à l'autre : chez la chèvre on en trouve 2gr,7 en moyenne par litre; chez la brebis 4gr,2, chez la jument et la vache 5gr,5, chez l'ânesse 5gr,80, chez la femme 5gr,2 à 7 gr. par litre de lait.

Autres matériaux organiques du lait — Il y a un peu de nucléine dans le lait de vache; Lubavin est arrivé à cette conclusion que le phosphore qui accompagne la caséine est dans l'état où il existe dans la nucléine et nullement sous forme de phosphates. On trouve aussi dans le lait un peu de lécithine, de cholestérine et de lipochrome.

Tous les expérimentateurs ont signalé l'urée dans le lait. Il contient probablement de la créatine, car on trouve de la créatinine dans le petit-lait putréfié (*Commaille*). A côté de ces substances, Wynter Blith, par précipitation au moyen du nitrate de mercure, aurait extrait du lait débarrassé de caséine et d'albumine, une substance à laquelle il a donné le nom de *galactine*, substance dont le sel de plomb insoluble répondrait à la composition très douteuse $C^{54}H^{78}Az^{4}O^{45}(PbO)^{25}$.

La cholestérine et la lécithine ont été dosées par Tolmatscheff dans le lait de femme : la première varie de 0gr,25 à 0gr,58 par litre; la lécithine oscille entre 1gr,46 et 0gr,68.

A. Béchamp a signalé l'alcool à la dose de plus de 0gr,5 par litre de lait de vache ou d'ânesse; il est accompagné d'un peu d'acide acétique (le *lait d'ânesse* contient : 0,15 d'alcool pour 100 et 0gr,036 d'acide acétique). On y avait déjà trouvé les acides butyrique et lactique.

Enfin on rencontre dans le lait l'acide citrique [1]. Il dissout en partie le phosphate de chaux. Dans le lait de vache son poids s'élève de 1 gr. à 1gr,50 par litre; dans celui de jument de 0gr,60 à 0gr,80. Il est probable que cet acide se forme dans la glande mammaire aux dépens mêmes du lactose.

Il faut enfin mentionner dans le lait une matière colorante jaune (*lipochrome?*); des parfums solubles dans le sulfure de carbone d'après *Millon* et *Commaille*; des ferments diastasiques et des ferments figurés. Ces derniers paraissent provenir de l'air ambiant.

[1] VAUDIN, *Compt. rend., Acad. sciences*, t. CXX, et SOXHLET, *Landw. Versuchst.*, 1888, p. 101.

Matières minérales du lait. — 1000 gr. de lait laissent en moyenne, par calcination ménagée, les quantités suivantes de cendres :

Lait de femme.	1gr36	à	6gr0
— de vache	5,0	à	9,0
— d'ânesse	5,0		
— de chèvre.	5,6		
— de brebis.	7,0		

Voici l'analyse de ces cendres rapportées au litre de lait :

	Femme.		Vache.	
Chlorure de sodium	»	1,35	0,81	0,46
— de potassium	0,70	0,41	3,41	0,99
Phosphate de chaux	2,50	3,95	3,87	3,46
— de soude	0,40	traces	«	»
— de magnésie.	0,50	0,27	0,87	0,66
— de fer	0,01	traces	traces	0,25
Carbonate de soude	»			0,67
Soude (en excès à l'état de lactate ou de caséinate).	0,30	»		
Sulfate et silicate de potasse. . . .		»		0,79
Fluorure de calcium.		traces	traces	
Total des cendres par litre.	4,41	5,98	8,96	7,28
	(Schwentz.)	(Filhol et Joly.)		(Marchand.)

Vernois et Becquerel donnent des sels du lait de femme la composition suivante, rapportée à 100 parties de matières minérales :

Partie insoluble dans l'eau, soluble dans les acides. . .	77,5	Carbonate de chaux	6,9
		Phosphate de chaux et traces d'autres sels	70,6
Partie soluble dans l'eau. . .	22,5	Chlorure de sodium	9,8
		Sulfate de soude	7,4
		Autres sels.	5,3
Total. . .	100,0		100,0

Les nombres suivants sont empruntés à un important travail de C. Pagès sur les matières minérales du lait : 1000 cent. cub. contiennent :

	Femme	Anesse	Jument	Vache		Chèvre		Chamelle	Brebis	Chienne
Chlore..	0,5	0,3	3,0	1,3	0,9	1,5	2,0	3,0	0,9	1,4
Acide phosphorique.	0,3	1,2	0,8	1,4	2,5	2,0	2,2	1,5	3,7	4,2
Chaux	0,2	1,5	0,6	1,2	2,0	1,9	2,0	1,7	3,0	4,0
Potasse.	0,8	0,3	0,3	2,5	2,0	1,9	3,0	3,0	1,6	1,4
Soude	0,6	0,9	2,0	0,5	0,9	0,5	0,5	1,0	0,6	0,7

Des traces de fluor, de fer et de silice ont été signalées dans le lait.

Enfin on extrait du lait par la pompe à mercure 3 volumes environ de gaz pour 100. Voici leur composition rapportée à 100 volumes de lait :

	Setschenow.		*Pflüger.*	
Acide carbonique . . .	5,65	5,01	7,60	7,60
Azote.	1,41	1,34	0,70	0,80
Oxygène.	0,16	0,32	0,10	0,10

PETIT-LAIT

On applique souvent la dénomination de *petit-lait* à la liqueur claire ou opalescente qui reste quand le lait s'est coagulé par auto-acidification ou lorsqu'il a été caséifié par la présure. On établit ainsi une confusion regrettable. Il faut distinguer, comme origine et composition, le petit-lait d'acidification et le petit-lait de caséification.

Le petit-lait de caséification, le vrai *petit-lait*, contient une substance protéosique résultant du dédoublement de la caséine par la caséase. (p. 103) substance que ne contient pas le petit-lait d'acidification. L'un et l'autre petits-laits contiennent la lactalbumine, la lactoglobuline et de petites quantités d'autres substances organiques, urée, alcool, acide lactique, acide acétique, lécithine, enfin la totalité du sucre et des sels minéraux du lait à l'exception des phosphates terreux dont la majeure partie reste unie à la caséine. Voici, suivant W. Fleischmann, la composition de 100 parties de ce petit-lait de caséification:

Albuminoïdes.	1,05	Acide lactique et pertes. . .	0,33
Graisses	0,10	Matières minérales.	0,82
Sucre de lait	4,40	Eau.	93,30

SOIXANTIÈME LEÇON

INFLUENCES MODIFICATRICES DU LAIT. — LAIT DES DIVERS ANIMAUX. — COLOSTRUM.

INFLUENCES MODIFICATRICES DU LAIT

Alimentation et régime. — Une femme qui allaite sécrète, du du 5e au 6e mois qui suit la parturition, de 900 à 1500 grammes de lait par jour. Cette quantité augmente si la soif est vive et le régime substantiel. Une nourriture abondante élève la proportion centésimale de beurre, mais le sucre et les sels varient peu et la caséine finit par diminuer légèrement. Des expériences de Playfair et de Subbotin, il résulte que la richesse de l'alimentation en albuminoïdes augmente la quantité de lait, qui s'enrichit alors surtout en corps gras et en sucre de lait.

Une alimentation exclusivement animale fait apparaître l'albumine dans le lait et diminuer la caséine. Cette expérience peut être facilement faite chez la chienne.

Il paraît s'établir une sorte de balancement entre la sécrétion de la caséine et celle du beurre. Un lait qui s'enrichit en beurre s'appauvrit en caséine et réciproquement.

La quantité d'eau ingérée sous forme de boissons, le pacage au pré, l'herbe fraîche, l'addition de sel aux aliments, élèvent aussi la proportion de lait sécrété par la vache, mais le rendent plus aqueux.

L'addition de phosphate de soude aux aliments augmente la proportion d'acide phosphorique du lait. Cet acide est contenu non dans la caséine, mais dans le sérum (*Sanson*).

La couleur, la saveur, l'odeur du lait se modifient sous l'influence de certains principes ; le chou et les crucifères lui communiquent leur saveur, les feuilles de châtaignier, les marrons d'Inde, la paille d'orge le rendent amer ; la garance le colore en rouge ; l'ail, l'oignon, les labiées lui impriment leur odeur spéciale.

Le tableau suivant indique les variations que le lait subit avec le mode d'alimentation :

POUR 1000 PARTIES DE LAIT	LAIT DE FEMME		LAIT DE CHIENNE		
	Alimentation très pauvre	Alimentation très riche	Alimentation en pommes de terre	Alimentation en viande	Alimentation en graisses
Eau	883,0	857,9	829,53	772,61	773,7
Matières albuminoïdes	24,1	26,5	39,24	39,67	42,6
Graisses	29,8	44,6	42,51	51,99	59,2
Sucre	60,7	67,1	49,82	106,39	101,1
Matières extractives			34,15	24,92	21,5
Sels	2,4	3,9	4,75	4,42	3,9
	Decaisne		*P. Subbotin.*		

En ajoutant à la nourriture de l'huile d'olive et d'œillette ou des acides gras, les quantités de beurre et de sucre augmentent beaucoup.

Repos et fatigue. — Matin et soir. — Durant le repos, le lait s'enrichit en beurre et augmente de quantité. L'exercice appauvrit le lait en corps gras mais fait augmenter la caséine : les vaches à l'étable fournissent plus de beurre que celles qui pacagent librement.

Le lait du matin est plus butyreux que celui du soir. Bœdeker a cependant affirmé le contraire. Il a trouvé le soir plus de beurre (presque le double) et un peu plus de caséine. Il est probable que ces variations tiennent à l'alimentation plutôt qu'à l'heure du jour.

Traites successives. — Chez un même sujet, le beurre augmente dans le lait à mesure qu'on prolonge la traite. Filhol et Joly ont établi ce fait, après d'autres, mais avec la dernière évidence. Un lait qui donnait en moyenne 3.6 pour 100 de corps gras, rendait pour les diverses fractions successives d'une même traite prolongée 0,9, puis 1,4, puis 2,8, puis 6,6, puis 7,2 pour 100 de beurre. Plusieurs des autres principes du lait varient en même temps. En voici la preuve :

	FEMME Lait d'une même traite (*Forster*)			ANESSE Lait d'une même traite (*Péligot*)		
	1re portion	2e portion	3e portion	1re portion	2e portion	3e portion
Eau	892,9	880.5	860,8	907,8	895,5	896,6
Matières albuminoïdes	10,0	8,75	9,37	17,6	19,5	29,5
Graisses	27,0	38,9	61,6	9,6	10,2	15,2
Sucre	56,5	59,5	54,7	65,0	64,8	65,0
Sels	2,6	2,6	2,4	»	»	»

Relation entre la composition et la quantité du lait. — En général l'animal qui, toutes choses égales d'ailleurs, fournit beaucoup de lait, produit un lait riche, s'il est normalement nourri, si on ne lui donne pas d'aliments trop aqueux, trop d'eau, trop de drèche. Pour une même alimentation, si la quantité de lait est faible, il est en même temps aqueux, il manque de sucre, de caséine et de sels.

Constitution; races. — Becquerel et Vernois n'ont pas trouvé que le lait des brunes soit plus riche et plus nutritif que celui des blondes. Le lait des animaux de race pure paraît plus abondant.

Age du lait. — Age de la nourrice. — Le lait des premiers jours de la parturition contient de l'albumine (voir *Colostrum*). La caséine sécrétée plus tard paraît être plus difficile à digérer pour les jeunes animaux.

Becquerel et Vernois ont observé que de 1 à 8 mois après la parturition le beurre décroît de 39 à 16 gr. par litre, pour augmenter ensuite les mois suivants et varier seulement entre 20 et 26 grammes. La caséine et les matières extractives tombent, de la naissance au 2e mois, de 45 à 38 grammes, puis se maintiennent entre 36 et 40 grammes. Le sucre ne change pas sensiblement; il oscille entre 40 et 45 gr. au litre. Les sels diminuent progressivement jusqu'au 8e mois de 1gr,82 à 1gr,18, puis augmentent et se maintiennent entre 1gr,2 et 1gr,4 au litre.

Chez la femme, la composition du lait est à peine modifiée par l'âge de la nourrice entre 20 et 35 ans. Avant la 20e année le lait contient plus de sels, de caséine et de beurre; après 35 ans, il s'appauvrit un peu en matières minérales; les autres éléments restent normaux.

Menstruation. — Grossesse. — La menstruation, lorsqu'elle se rétablit chez les nourrices qui allaitent, altère sensiblement leur lait durant les époques cataméniales. On voit quelquefois alors reparaître dans le lait les globules blancs ou framboisés du colostrum. Ces laits seraient même légèrement purgatifs. Dans le cas de suppression anormale des menstrues, ils peuvent devenir un peu sanguinolents. Mais, en état de pleine santé, après les règles, ils reprennent leur composition normale. C'est ce que montrent les analyses suivantes, dues à Becquerel et Vernois :

	Nourrices hors du temps de la menstruation. (*Moyenne de 10 cas.*)	Nourrices durant la menstruation. (*Moyenne de 5 cas.*)
Eau	889,5	881,4
Caséine et albumine.	38,7	47,5
Beurre	26,5	29,2
Sucre de lait	43,9	40,5
Sels	1,38	1,45

Le lait ne paraît pas se modifier au début d'une nouvelle grossesse ; sa caséine ne varie pas sensiblement et la quantité de ses principes nutritifs augmente même vers la fin de la gestation. Mais, d'après l'opinion courante, l'état de la grossesse n'en a pas moins une influence fâcheuse sur la valeur du lait, et peut même tarir sa sécrétion.

Influences pathologiques. — On peut résumer en quelques lignes l'influence exercée sur le lait par les maladies. Si la nourrice est dans un *état aigu fébrile*, la sécrétion lactée faiblit, la caséine et surtout les sels augmentent, en même temps que presque toujours le sucre de lait diminue. Au cours des *maladies chroniques*, la proportion de caséine décroît à peine, le beurre et les sels augmentent, le sucre reste constant. La tuberculose n'échappe pas à ces règles. Dans les divers *états passionnels*, les émotions tristes, la peur, les crises nerveuses, etc., le lait subit de profondes modifications dans ses propriétés physiologiques plutôt que dans sa composition chimique apparente. On a souvent cité des cas de convulsions, et même de mort, survenus chez le nourrisson après une violente colère prise par la mère.

Sous l'influence des sentiments moraux dépressifs, la caséine reste constante ou augmente, le beurre diminue très sensiblement, le sucre et les sels minéraux diminuent ou restent normaux.

La diarrhée abaisse très notablement le poids du beurre.

Les cachexies minérales ont pour effet non seulement d'appauvrir le lait en principes nutritifs, mais encore d'introduire dans ce liquide des éléments toxiques, mercure, plomb, iode, etc.

Le lait, analysé par Vigier, d'une femme atteinte depuis des années de

galactorrhée, présentait la composition normale d'un lait ordinaire. Il était parfaitement apte à alimenter le nourrisson.

Composition moyenne du lait dans quelques maladies (*Becquerel et Vernois*).

	État physiologique moyen	Pleurésie aiguë	Courbature, fièvre	Métro-péritonite	Fièvre typhoïde	Maladies aigues en général	Maladies chroniques en général
Eau.	889,1	888,9	880,3	885,1	924,3	884,9	885,8
Sucre.	43,6	32,9	32,1	30,1	31,5	33,1	43,4
Caséine et matières extractives. . .	39,2	42,9	47,7	48,8	32,9	50,4	37,1
Beurre	26,7	54,1	38,9	35,0	9,1	29,9	32,6
Sels (par incinération).	1,38	1,4	6,9	1,48	2,2	7,5	15,0

LAIT DES DIVERS ANIMAUX

Ce qui a été jusqu'ici dit s'applique à tous les laits, mais plus particulièrement au lait de vache, le plus commun de tous. Nous allons résumer maintenant ce que l'on sait de chacun des laits usuels.

Lait de femme. — Le lait provenant d'une femme de 20 à 35 ans, robuste mais non trop grasse, d'un caractère doux et gai, peu impressionnable, blonde ou brune, mais non rouge, ayant de belles dents, sans maladie de peau, jouissant d'un appétit soutenu, est presque toujours propre à bien satisfaire le nourrisson.

Le lait de femme est légèrement bleuâtre et opalin si on l'étend d'eau; il est très doux, très alcalin, est presque dénué d'odeur. Bouilli, il ne donne pas trace de coagulum sous le microscope. Une seule filtration sur de bon papier fournit un sérum à peu près incoagulable. Ce lait ne se coagule ni spontanément, ni par l'action de l'acide acétique, même à chaud; mais il se caille en petits flocons par la présure. On peut obtenir le même résultat avec le lait de vache préalablement bouilli, que l'on additionne d'eau de chaux ou de bicarbonate sodique.

La caséine du lait de femme n'est pas identique à celle du lait de vache; elle en diffère surtout par sa constitution. La caséine du lait de vache est mélangée de nucléoalbumine; par le suc gastrique elle est décomposée en protéoses et nucléine ou pseudo-nucléine. La caséine du lait de femme d'après Szontagh et d'après Wroblewski ne contient pas de nucléoalbumine : par la digestion pepsique, elle ne laisse pas de résidu.

Les deux caséines diffèrent aussi par leurs précipitabilités : la caséine de femme est moins facilement précipitée que la caséine de vache par les sels neutres et par les acides. Le chlorure de sodium à saturation précipite totalement la caséine du lait de vache; il ne précipite pas la

caséine du lait de femme. Notons cependant la facile précipitabilité de la caséine de femme par le sulfate de magnésie.

Le lait de femme contient de la lactalbumine; d'après A. Béchamp cette lactalbumine différerait de celle du lait de vache. Les pouvoirs rotatoires des solutions de ces substances dans le sesquicarbonate d'ammoniaque étendu seraient :

Lactalbumine de vache . . . . . $[\alpha]_j = -75°$
— de femme. . . . . $[\alpha]_j = -83°,0$ à $-85°,6$.

A côté de la lactalbumine que ne précipite pas l'acide acétique, le lait de femme contient en petite quantité un albuminoïde précipitable par cet acide, mais insoluble dans le sesquicarbonate d'ammoniaque et facilement soluble dans les solutions très étendues de potasse. Son pouvoir rotatoire spécifique est $[\alpha]_j = -94°$ au lieu de $[\alpha]_j = -116°$, qui est le pouvoir rotatoire de la caseine.

Le lait de femme, digéré avec la pepsine en liqueur acide, donne une peptone qui diffère par son pouvoir rotatoire de celle qui provient de la digestion du lait de vache. On a, pour le lait de femme digéré, $[\alpha]_n = -79°,5$; pour le lait de vache digéré, $[\alpha]_n = -53°,2$.

A. Béchamp considère le sucre du lait de femme comme différent du sucre du lait de vache : il s'en séparerait par sa forme cristalline.

Le lait de femme ne paraît pas contenir de matières extractives précipitables par le sous-acétate de plomb.

Composition du lait de femme rapportée à 100 parties.

NATURE DU LAIT	Densité	Eau	Résidu sec	Albuminoïdes	Beurre	Lactine	Sels miner^x	AUTEURS
Moyenne de 89 observations.	1,033	88,91	11,09	3,92	2,67	4,36	0,138	*Vernois* et *Becquerel.*
Moyenne	1,032	84,32	15,68	1,53	7,07	6,90	0,180	*Doyère.*
Lait de 3 mois.	1,032	86,60	13,40	4,52	2,74	3,92	0,287	*F. Simon.*
Même femme, un peu plus tard	1,032	90,20	9,80	3,90	0,89	4,90	0,208	*F. Simon.*
Nourrice de 30 ans; lait de 34 jours.	»	87,94	12,06	1,50	3,05	6,66	0,85	*Filhol* et *Joly.*
La même; lait de 2 mois et demi.	1,030	87,55	12,45	0,85	4,10	6,90	0,80	*Filhol* et *Joly.*
La même: lait de 10 mois.	1,031	88,61	11,39	0,85	4,75	4,85	0,94	*Filhol* et *Joly.*
Forte brune; lait de 2 ans.	»	84,47	15,53	2,05	6,80	5,89	0,78	*Filhol* et *Joly.*
Forte blonde; de 34 ans; 36 j^rs après les couches.	»	»	»	1,04	1,71	6,26	»	*Tolmatcheff.*
Moyenne	»	87,79	»	2,53	3,87	5,54	0,25	*Forster.*
Moyenne	»	87,24	»	1,90	4,32	5,97	0,28	*Christen.*
Lait de femmes de race galibri. 3 mois après leurs couches	1,029	87,92	12,08	0,95	3,47	7,47	0,19	*Mme Brès.*

Lait de vache. — Ce lait est de couleur blanche ou blanc jaunâtre. Même très étendu d'eau et à froid, sa caséine tout entière est coagulée, surtout à chaud, par l'acide acétique qu'on ajoute de façon à aciduler *très faiblement* la liqueur. Il contient des matières extractives en partie précipitables par le sous-acétate de plomb (*A. Béchamp*). Le tableau suivant donne sa composition et ses variations principales.

Composition et variation du lait de vache (*Pour* 100 *parties*).

NATURE DU LAIT	Densité	Eau	Résidu sec	Albuminoïdes	Sucre	Beurre	Sels minér^x	AUTEURS
Moyenne de 10 analyses. .	»	85,85	14,15	3,80	5,27	4,38	0,70	*Poggiale.*
Moyenne	»	85,71	14,29	5,40	4,04	4,30	0,54	*Gorup Bésanez.*
Moyenne du lait de 17 fermes anglaises	1,032	86,15	13,85	9,39		3,68	0,78	*Carter-Bell.*
Bonnes fermes des environs de Paris	1,032	86,43	13,57	3,33	5,28	4,20	0,76	*Adam.*
Lait de 200 jours; 5 litres par jour. Foin.	»	87,70	12,30	3,00	4,70	4,50	0,10	
Même vache; lait de 210 j. Betterave en équivalence nutritive	»	87,10	12,90	3,40	5,30	4,00	0,20	*Boussingault* et *Lebel.*
La même; lait de 310 jours (3 litres par jour). Foin, tourteau, même équivalence nutritive.	»	86,80	13,20	3,40	6,00	3,60	0,20	
Vache en prairie traite après beaucoup d'exercice. . .	1,034	86,50	13,50	5,40	3,80	3,70	0,60	*Lyon Playfair.*
La même nourrie à l'étable; lait du soir	1,031	85,70	14,30	4,90	3,80	5,10	0,50	
Vache de 7 ans, lait de 6 mois; traite entière. .	1,027	82,61	17,39	4,25	4,75	8,25	0,144	*Filhol* et *Joly.*
Moyenne générale. .	1,032	86,70	13,30	3,60	5,00	4,00	0,70	D'après *Ch. Girard.*

Laits de chèvre; de brebis; de chamelle. — A part son aspect plus crémeux et son odeur plus aromatique, le lait de chèvre se rapproche beaucoup du lait de vache; il caille par la présure. Le lait de brebis est d'une belle couleur blanche; il est très riche en beurre et caséine, très nourrissant. Le lait de chamelle rappelle celui de vache, mais il est plus pauvre que lui en beurre et plus riche en sucre et en sels. Voici un tableau de la composition de 100 parties de ces laits :

	Densité	Eau	Résidu sec	Caséine et albumine	Beurre	Sucre	Mat^res extractives	Sels
Lait de chèvre. .	1,032	87,6	12,4	3,7	4,20	4,00	0,56	
Lait de brebis. .	1,038	82,0	18,0	6,1	5,33	4,20	0,70	
	1,036	84,3	15,7	5,1	4,71	5,41	0,08	0,90
Lait de chamelle.	»	86,3	13,7	3,7	2,9	5,18	»	0,6

Laits d'ânesse; de jument. — Le lait d'ânesse est celui qui par sa digestibilité se rapproche le plus du lait de femme. Comme celui-ci, il ne paraît pas contenir la caséine ordinaire. Par le reste de sa composition il s'éloigne du lait de notre espèce : il est plus pauvre que lui en beurre et surtout en albuminoïdes. Pour garder ses qualités, ce lait doit être, après la traite, conservé couvert dans un endroit frais et n'être chauffé qu'à 40° ou 45° au bain-marie. Voici quelques analyses centésimales de laits d'ânesse et de jument :

	Densité	Eau	Résidu sec	Caséine et albumine	Beurre	Sucre	Mat^res extractives / Sels
Lait d'ânesse . .	1,033	90,7	9,3	1,7	1,55	5,80	0,50
— — moyen.	1,032	91,4	11,8	1,23	3,10	6,93	0,45
Lait de jument. .	»	90,0	10,0	2,8 [1]	1,11	5,70	0,28 [2]
	»	90,21	9,8	2,0 [3]	1,56	5,73	0,25
	1,031	89,0	11,0	2,7	2,50	5,50	0,50

(1) Sur ces 2gr,8 il y avait 1gr,82 de caséine, 0gr,42 de lactalbumine et 0gr,55 de lactoprotéine. — (2) Sur ces 0gr,28 de sels il y avait : *sels solubles* 0gr,045 ; *sels insolubles* 0gr,234. Cette analyse, due à Biel, se rapporte, comme la suivante, aux juments des steppes russes. — (3) Sur ce nombre de 2,0 pour 100 d'albuminoïde il y avait : *caséine* 1,31 ; *lactalbumine* 0,22 ; *lactoprotéine* 0,49.

Le lait de jument peut remplacer complètement le lait d'ânesse pour les usages médicaux; son odeur presque nulle, sa saveur douce, le fait même préférer à ce dernier lorsqu'on peut s'en procurer. Il est à peu près neutre. Sa caséine se rapproche beaucoup de celle de l'espèce humaine.

Laits de chienne; de truie; d'hippopotame. — Les laits de chienne et de truie se coagulent par la chaleur et ne contiennent presque exclusivement que de la lactalbumine, surtout lorsque ces animaux ont été nourris de viande. Nous avons déjà cité plus haut des analyses de lait de chienne d'après Subbotin.

Cunning a publié une analyse de celui de l'hippopotame; il contenait : *eau* 90,43; *corps gras* 4,51 ; *sucre* 4,40; *sels* 0,11 ; *albuminoïdes et matières extractives* 0gr,55.

COLOSTRUM

Les femelles des mammifères produisent aussitôt après la parturition un liquide spécial destiné à nourrir leurs petits durant les premiers jours de leur vie aérienne : il porte le nom de *colostrum*. Il est histologiquement caractérisé par la présence de gros globules blancs comme framboisés à leur surface, doués de mouvements amiboïdes : ce sont les *corps globuleux* de Donné, formés par l'union de globules graisseux et de matériaux protoplasmiques agrégés. Ces globules disparaissent au cours de la seconde semaine. Le colostrum contient une albumine mêlée de globuline, substances que la chaleur coagule.

Chez la femme le colostrum est consistant, très alcalin, de couleur jaune au début, puis blanchâtre. Sa densité moyenne est de 1,056. Les globules butyreux y apparaissent d'abord unis entre eux; ils se dissocient à mesure que le lait normal se forme.

Le colostrum est remarquable à la fois par l'excès de son beurre et de son sucre, qui ne s'y trouvent toutefois qu'en petite quantité les premiers jours, et parce qu'il ne contient pas ou presque pas de caséine.

L'ammoniaque rend le colostrum filant et visqueux.

Voici quelques analyses de colostrum humain et de celui de vache :

Composition de 100 parties de colostrum.

	AUTEURS	Eau	Résidu sec	Albumine et caséine		Beurre	Sucre	Sels et matières extract.	OBSERVATIONS
FEMME.	*Clemm.* . . .	85,86	14,15	8,07 [1]		2,35	3,63	0,54	9 jours avant l'accouchemnt.
	Id. . . .	84,30	15,70	»		»	»	0,512	24 heures après l'accouchemnt.
	Id, . . .	88,58	11,42	3,69		3,53	4,30	0,169	9 jours après l'accouchemnt.
	Simon. . . .	82,80	17,20	4 00		5,00	7,00	»	Jour de l'accouchement.
				Caséine	Albumine				
VACHE.	*W, Eugling.* .	73,07	26,93	2,65	16,56	3,54	3,00	1,18	Imméd[t] après la parturition.
	Id. . .	82,38	17,62	4,50	4,50	4,75	2,85	1,02	24 hres après.
	Fleischmann .	78,70	21,30	7,30	7,50	4,00	1,50	1,00	3 jours après.
	Kœnig. . . .	74,05	25,95	4,66	13,62	3,43	2,66	1,58	Moyenne de 30 analyses.

(1) Ces 8,07 étaient formés uniquement d'albumine.

La richesse du colostrum en albumine et en sels pendant les premiers jours éloigne tout à fait sa composition de celle du lait. La présence des globules blancs framboisés dans cette liqueur en fait une sorte d'humeur vivante.

SOIXANTE ET UNIÈME LEÇON

ESSAI ET ANALYSE DU LAIT. — CONSERVATION DU LAIT. — DÉRIVÉS DU LAIT.

EXAMEN ET ANALYSE DU LAIT

Examen du lait. — *Aspect.* — La couleur bleuâtre, la translucidité, la saveur fade du lait, sont l'indice d'un écrémage.

Le lait des vaches tuberculeuses présente sous le microscope des globules agglutinés, muqueux ou purulents. Les leucocytes s'y distinguent par leur insolubilité dans l'éther et leur solubilité dans la soude caustique très étendue. Les globules de pus possèdent deux ou trois noyaux que l'acide acétique rend apparents.

Densité. — Le meilleur lactodensimètre est celui de Bouchardat et Quevenne. Il a deux échelles : l'une bleue pour les laits écrémés, l'autre blanche pour les laits non écrémés. Il est gradué pour 15°. L'instrument marque l'excès de poids du litre sur 1 litre d'eau : ainsi un lait qui a pour densité 1,032 pèse 1032 gr. au litre et marque 32 au lactodensimètre. Une table de correction à double entrée permet de corriger la lecture si l'on opère au-dessous ou au-dessus de 15°.

Numération des globules. — On les compte comme les globules de sang (Voir *C. rend.*, LXXXVII, 892, et ce Volume, p. 408).

Méthodes d'analyse.

Méthodes générales pour analyser le lait. — Nous conseillons tout particulièrement pour cette analyse la méthode rapide et sûre due à A. Adam [1]. On se sert d'un petit appareil consistant en un tube de verre de 40 cent. cub. environ, renflé en son milieu et effilé à sa partie inférieure, portant un robinet de verre. On y introduit : 1° dix cent. cubes d'alcool à 75° centés., mêlé d'avance de $\frac{1}{200}$ de soude caustique ; 2° dix cent. cubes de lait neutre ou ramené à cet état ; 3° douze cent. cubes d'éther pur. On bouche l'appareil, on mélange le tout avec soin et on laisse reposer. Presque aussitôt il se fait deux couches : une supérieure liquide contient tout le beurre ; une inférieure opaque contient la lactose et la caséine. Cette dernière est soutirée : la solution butyro-éthérée ayant été versée dans une capsule tarée, on l'évapore et l'on pèse. L'augmentation de poids de la capsule diminuée de $0^{gr},01$ donne le poids du beurre. On reprend la solution

[1] *Compt. rend.*, LXXXVII, 290.

aqueuse lactocaséique; on l'étend d'eau jusqu'à obtenir 100 cent. cubes et l'on ajoute 10 gouttes d'acide acétique. (Pour le lait de femme on doit se servir d'extrait de présure.) La caséine se sépare en flocons. On la verse sur un filtre sec; on recueille 95 pour 100 du liquide limpide et l'on y dose la lactose au moyen de la liqueur de Fehling. Le caséum formé est lavé à l'eau, séché à l'étuve et pesé; on déduit de ce poids celui du filtre préalablement taré sec. On prend d'autre part 10 cent. cub. de lait primitif, on l'évapore à sec, on pèse le résidu, et on le calcine. On obtient ainsi le poids de l'extrait sec, des cendres, et par différence avec les éléments ci-dessus dosés, celui de l'eau.

Toutes ces opérations peuvent se faire en une heure et demie.

Un grand nombre d'autres procédés ont été donnés par les auteurs pour doser séparément les divers matériaux du lait; nous en avons exposé déjà quelques-uns, surtout en ce qui touche à la séparation des matières albuminoïdes. Nous nous bornerons à donner ici pour ces dosages spéciaux les principales méthodes.

Résidu fixe; Eau. — On sèche à l'étuve, à 95°, dix cent. cub. de lait dans une capsule de platine tarée à fond plat, ayant reçu d'avance 5 gr. de sulfate de potasse sec en cristaux. Après dessiccation, l'augmentation de poids de la capsule donne celui du résidu fixe et par différence celui de l'eau. Le sulfate de potasse n'intervient que pour rendre l'évaporation plus rapide.

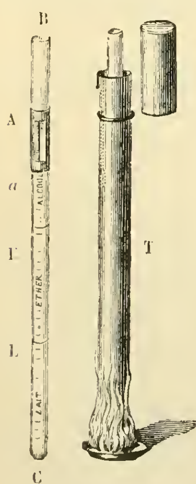


Fig. 107.
Lacto-butyromètre de E. Marchand.

Dosage du beurre. — On ajoute du sel marin à refus à 50 centim. cubes de lait et l'on filtre: tout le beurre mélangé à la caséine reste sur le filtre; on sèche ce précipité et on le traite sur le filtre même, dans un appareil à épuisement, par de l'éther qui enlève le beurre. L'évaporation de cet éther, avec les précautions d'usage, donne le poids des graisses.

Le dosage rapide du beurre peut se faire par le lacto-butyromètre de Marchand (fig. 107). C'est un tube cylindrique BC de 10 millimètres de diamètre, divisé en 3 parties de 10 cent. cub. de capacité, par trois traits L, E, A. On remplit jusqu'à L, avec le lait à essayer, et l'on verse, depuis le trait L jusqu'au trait A, 20 cent. cub. d'une solution contenant: *alcool* 500 cent. cubes; *éther rectifié* 500 cent. cub.; *ammoniaque pure* 5 cent. cubes. On bouche en B, on agite avec soin et on laisse reposer à 40° dans un bain-marie spécial T chauffé avec un peu d'alcool. Une couche oléagineuse vient se former en Aa; au bout de vingt-cinq minutes elle n'aug-

mente plus. On en lit le volume sur la division graduée que porte cette partie de l'instrument ; soit n le nombre de divisions occupées par le beurre : son poids p par kilogramme de lait se calculera d'après la formule donnée par l'auteur : $p = 12^{gr},60 + n \times 2,33 - 2,50$.

Dosage de la caséine, de l'albumine et de la globuline. — On a vu (p. 695) comment on les sépare. Pour doser la caséine on peut ajouter au lait, à froid, de l'acide acétique *jusqu'à très légère acidulation* ; au bout de quelques heures on jette sur un filtre. Il retient la caséine coagulée, le beurre et certains sels. On lave ce coagulum à l'eau, à l'alcool à 80° centés. et enfin à l'éther. On enlève ainsi successivement les matières salines, le sucre et les corps gras. Le résidu séché à 100° donne le poids de la caséine.

L'albumine et la globuline restent dans le sérum obtenu en coagulant la caséine à froid. Il suffit d'ajouter à cette liqueur filtrée un peu de sel marin et de chauffer à 100° pour coaguler ces deux albuminoïdes. On les jette sur un filtre et on les pèse après lavage et dessiccation. On a dit comment on les sépare.

Dosage du sucre. — La liqueur résultant du traitement du lait à chaud par l'acide acétique et le sel marin contient le lactose et les sels. Pour doser le sucre de lait on se sert de la liqueur cupropotassique ou du saccharimètre. Il faut se rappeler seulement que le pouvoir réducteur du sucre de lait est à celui de la glycose comme 1 est à 1,416. 1 centimètre cube de liqueur cupropotassique qui réduit $0^{gr},005$ de glucose, réduit donc $0^{gr},00635$ de sucre de lait.

Dosage des sels. — La totalité des sels s'obtient par l'incinération de l'extrait sec. On suit les précautions d'usage : on calcine d'abord à peine au rouge, on lave le charbon pour extraire les sels volatilisables à chaud et les phosphates réductibles, et l'on termine avec un peu de nitrate d'ammoniaque la calcination du résidu charbonneux lavé.

CONSERVATION DU LAIT. — ALTÉRATIONS DU LAIT

Le lait exposé à l'air ne tarde pas à s'altérer : il devient la proie des microbes. Mais après avoir été concentré dans le vide, ou simplement enfermé dans des boîtes scellées, et porté à 110° ou 120°, il peut se conserver très longtemps, surtout s'il a été bien sucré au préalable.

Les micro-organismes *aérobies* ou *anaérobies* qui altèrent ou coagulent le lait ont été l'objet de longues études, en particulier de la part de Duclaux. Nous les résumerons ici rapidement.

Ferments aérobies. — Les principaux sont : le *tyrothrix tenuis*, qui coagule le lait et le dissout ensuite. Il le rend alcalin, produit du

valérianate d'ammoniaque, de la leucine, de la tyrosine, etc. — Le *tyrothrix distortus* et le *tyrothrix geniculatus* (fig. 108-1), microbes très voisins, ainsi que le *tyrothrix filiformis*, transforment le lait en un liquide louche avec ou sans coagulation en fournissant de l'acétate et du valérianate d'ammoniaque. — Le *tyrothrix virgula* (fig. 108-2) qui se développe seulement dans les fromages en train de s'altérer. — Les *tyrothrix turgidus* et *scaber* dégagent beaucoup d'acide carbonique et produisent du butyrate d'ammoniaque.

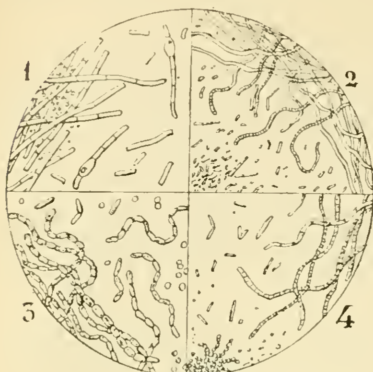
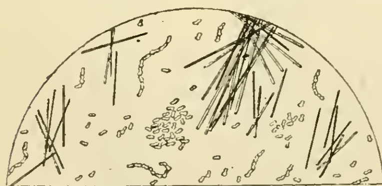
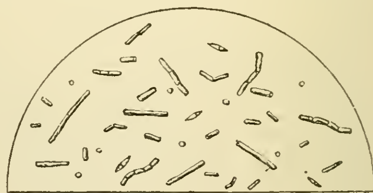


Fig. 108. — Ferments du lait.

Ferments anaérobies. — Le *tyrothrix urocephalum* (fig. 108-3), qui vit aussi à l'air, se rapproche du vibrion butyrique; il dégage des gaz (hydrogène, azote, CO^2) et communique au lait une odeur putride. — Le *tyrothrix catenula* fournit aussi beaucoup de gaz, et produit de l'acide butyrique, mais non des composés putrides. — Le *tyrothrix claviformis* (fig. 108-4) putréfie le lait en en dégageant des gaz divers.

Le docteur Adametz a fait aussi l'étude des ferments du lait qu'il


Fig. 109.
Ferment lactique et cristaux de lactate de chaux.


Fig. 110. — Ferment butyrique.

divise en groupes exerçant chacun une influence spéciale. Nous citerons un type de chacun de ceux qu'il a distingués.

Le *bacillus acidi lactici* (fig. 109); il est long de 1 à 2 μ, immobile; il coagule le lait, produit un peu d'acide carbonique, mais surtout de l'acide acétique.

Le *bacillus butyricus* (fig. 110), qui coagule puis dissout la caséine.

Le *clostrydium butyricum*, qui ressemble beaucoup au précédent.

Les *tyrothrix* de Duclaux.

Le *bacillus prodigiosus* peut colorer le lait en rouge. — Le *bacterium erythrogenes*, formé de bâtonnets très courts, qui lui commu

nique la même teinte. — Le *bacillus cyanogenus* le colore en bleu, pourvu que le lait soit préalablement acidulé.

Il existe un groupe de bactéries qui rendent le lait filant. Elles sont arrondies ; elles ont 1 μ de diamètre, sont très mobiles et très réfringentes.

Le lait peut aussi contenir des levures qui décomposent le sucre de lait, donnent de l'acide carbonique, de l'alcool, etc.

Enfin le lait peut devenir un bon milieu de culture pour les micro-organismes aptes à développer ou transmettre les maladies infectieuses de l'homme ou des animaux : la phtisie, la scarlatine, la rougeole, la fièvre typhoïde, le choléra, le charbon, le rouget du porc.

Aujourd'hui l'usage s'est répandu de conserver le lait après stérilisation, et même de nourrir les nouveau-nés au biberon avec ce lait stérilisé, en général, par la chaleur. A cette pratique il peut y avoir divers dangers. Les uns proviennent de ce qu'on ne saurait sans inconvénient allaiter un enfant débile avec le lait de vache ou de chèvre, surtout lorsqu'il a été modifié par la chaleur, et c'est souvent le cas, ainsi qu'on peut s'en rendre compte d'après la coloration brunâtre que la stérilisation communique au lait. Mais l'inconvénient le plus grave provient de ce que, dans les laits stérilisés, la chaleur ne fait pas disparaître les *toxines* qui peuvent s'être produites avant la stérilisation. Un lait qui a reçu du *b. subtilis* très commun dans les fermes, ou d'autres bacilles, surtout les pathogènes, et qui avant d'être stérilisé a été conservé quelque temps, l'été surtout, s'est chargé des toxines sécrétées par les microbes qui l'ont infecté, et tout en étant stérile il peut être devenu toxique par ces sécrétions, ainsi que l'ont établi les observations de choléra infantile faites dans quelques cas sur les enfants des hôpitaux nourris avec ces laits parfaitement stérilisés (*Marfan*).

DÉRIVÉS DU LAIT : KUMYS; KÉFIR; FROMAGES

Kumys. — On donne ce nom au produit de la fermentation lacto-alcoolique du lait de jument. Il a été préparé longtemps uniquement dans les steppes de la Russie méridionale et de la Tartarie; mais depuis quelques années, on réussit à le produire en grand en Europe.

Pour faire le kumys, on mélange 10 volumes de lait de jument frais et tiède à 1 volume de kumys déjà fait. Le mélange est placé dans un tonneau mis debout qu'on laisse à l'air l'été, ou près du poêle l'hiver. De cinq en cinq minutes on agite doucement le mélange avec une planchette percée fixée perpendiculairement au bout d'un bâton; après deux à trois heures, des bulles de gaz commencent à se produire; le kumys se forme. Une fermentation lactique, puis alcoolique assez intense se déclare et la liqueur devient à la fois acide et légèrement enivrante : le

kumys est alors fait. Si l'on veut le conserver quelque temps et l'obtenir pétillant, il convient, après les trois premières heures de fermentation, de l'introduire dans de fortes bouteilles en verre bien bouchées et ficelées, et de le garder à la cave à basse température. La fermentation s'y continue lentement. Au bout de quelque temps, on obtient un liquide émulsionné, mousseux, agréable au goût, acidulé et doux, d'un léger goût d'amande. Il excite l'appétit, il est de facile digestion et très légèrement enivrant.

Dans le kumys, la caséine se précipite d'abord en flocons très ténus. Frais, il peut être filtré ; ces flocons entrent en semi-solution lorsqu'on étend d'eau. Plus tard, dans le kumys qu'on garde, la caséine se dissout partiellement, sans doute dans l'acide lactique, peut-être aussi en se transformant en partie en peptone. On trouve dans cette boisson, 1 gr. à 1gr,5 de cette dernière substance par litre, suivant Hammarsten.

La caséine ainsi rendue soluble n'est pas de la lactalbumine. Si au liquide clair on ajoute un très léger excès de carbonate de soude et qu'on porte à l'ébullition, la caséine se précipite entièrement, l'albumine reste en dissolution.

Voici des analyses de kumys (*Vieth*) comparés au lait de jument qui avait servi à le produire. Les nombres sont rapportés au litre.

	Lait de jument	Kumys fait avec ce lait		
		de 1 jour	de 8 jours	de 21 jours
Eau	901,6	918,7	923,8	924,2
Alcool	«	31,9	32,6	32,9
Graisses	10,9	11,7	11,4	12,0
Caséine	18,9	8,0	8,5	7,9
Albumine		1,5	3,2	3,2
Peptones		10,4	5,9	7,6
Sucre	66,5	3,9	0,9	0,0
Acide lactique	»	9,6	10,3	10,0
Sels solubles	0,8	1,0	1,2	1,2
— insolubles	2,3	2,3	2,2	2,3

On voit que cette préparation possède le degré alcoolique des petites bières; elle ne contient qu'une quantité minime de peptones, 1 gr. à 1gr,5 par litre ; en revanche beaucoup d'acide lactique en place du sucre.

Le kumys est un excitant de l'estomac, il est de digestion facile et assez nutritif.

Kéfir. — Les montagnards du Caucase font avec le lait de leurs vaches ou de leurs chèvres une préparation enivrante spéciale qui porte le nom de *kéfir*. La fermentation qui lui donne naissance se produit sous l'influence d'un agent spécifique qui porte ce même nom de *kéfir*, et dont l'origine est attribuée au prophète Mahomet. Ce ferment se

transmet depuis lui de main en main, et se colporte sous forme de boulettes granuleuses à leur surface, blanchâtres ou blanc jaunâtre. Mises en suspension dans l'eau tiède, elles s'y désagrègent et l'on peut en examiner la composition sous le microscope. On y reconnait deux micro-organismes : l'un est une levure alcoolique spéciale, le *saccharomyces mycoderma*; l'autre est une bactérie à laquelle Kern a donné le nom de *dispora caucasica* et qui ne paraît pas jouer de rôle sensible, à moins qu'elle ne peptonise partiellement la caséine.

Les habitants du haut Caucase versent le lait de leurs animaux dans des outres et ajoutent ce ferment; ils abandonnent à une température modérée, en agitant souvent. Après un jour ou deux, la liqueur est transvasée et prête. Sur le ferment qui reste dans l'outre on verse de nouveau lait. Le ferment ne se reproduirait, dit-on, que dans ces outres spéciales.

Si l'on veut obtenir le kéfir fortement mousseux, on le garde quelque temps en bouteilles ficelées.

Cette préparation ressemble au kumys; elle est comme lui acidulée par de l'acide lactique, très légèrement alcoolique et peptonique.

Voici deux analyses, dues à Hammarsten, de kéfirs de deux jours :

Eau	882,6	890,9
Alcool	7,0	6,8
Acide lactique	8,1	6,0
Sucre	27,84	29,0
Corps gras	33,50	31,03
Caséine	29,8	27,4
Lactalbumine	2,8	1,73
Peptones	0,46	0,70
Sels	7,90	6,54

Fromages. — Les fromages proviennent du caillage du lait; ils sont essentiellement composés de caséine coagulée entraînant avec elle une partie des corps gras et des sels insolubles. Ils sont préparés le plus souvent avec du lait de vache; quelquefois avec les laits de brebis et de chèvre. La coagulation ou caséification s'obtient soit au moyen de caillette de jeune veau, soit par infusion des testicules secs de cet animal.

Les fromages se divisent en *fromages cuits*, qui sont de longue conservation, et *fromages crus*, qui peuvent être *salés ou non salés*, *maigres* ou *gras*, suivant qu'ils sont obtenus avec le lait écrémé ou non.

Les *fromages cuits* sont faits avec le lait de vache : ce sont ceux de *Gruyère*, de *Parmesan*, de *Bresse*. Le caillage se produit vers 35° à 38°. Le caillé, gras ou demi-gras est, après avoir été chauffé, soumis à une forte pression, enduit de sel à la surface, et conservé longtemps en cave. La pâte de ces fromages reste généralement acidule.

Les fromages *crus à pâte ferme* sont ceux de *Hollande*, de *Cantal*, de *Chester*; les fromages de *Roquefort*; ceux du *Mont-Cenis* ou de *Sas-*

senage, faits avec le lait de vache, de brebis et de chèvre; enfin le fromage de *Provence*, qui provient du caillé de brebis pétri longtemps sous l'eau avec du sel, puis mélangé d'eau-de-vie et de poivre.

Le *fromage de Hollande* (variété *Edam*) se fait avec du lait non écrémé. Le caillé égoutté, enduit de sel tant qu'il rend de la saumure, est comprimé et conservé au séchoir aéré. Le pain est ensuite frotté de *tournesol en drapeaux* qui lui donne sa belle couleur rouge.

Le *Cantal* contient dans son caillé, deux jours après sa fabrication, 20 pour 100 de caséine et 4,1 d'albumine; lorsqu'il est mûr, il n'a plus que 12 à 13 pour 100 de caséine, mais en revanche on y trouve 7 à 10 pour 100 de matières albuminoïdes solubles ou peptonisées.

Le *fromage de Roquefort* se produit avec un lait très gras de brebis mêlé de lait de chèvre. On introduit dans son caillé du sel et des ferments spéciaux, particulièrement le *penicillium glaucum*, qu'on cultive sur la mie de pain et qui en se développant donne à cette préparation ses zones verdâtres et persillées de trous caractéristiques à travers lesquels on fait pénétrer l'air, durant la maturation, en transperçant le pain de fromage à l'aide d'aiguilles à tricoter. Cette fermentation spéciale doit se développer d'ailleurs à basse température, dans des caves où le thermomètre marque 10° à peine durant toute l'année. Le *Sassenage* se fait à peu près dans les mêmes conditions.

Les fromages *non salés* sont ceux de *Brie*, de *Coulommiers*, de *Gérardmer*, de *Normandie*, de *Bretagne*, de *Livarot*, de *Pont-Lévêque*, de *Camembert*, ainsi que celui de *Mont-Dore* préparé avec le lait de chèvre, et le *Montpellier* fait avec le lait de brebis. Le fromage de *Brie* provient de lait de vache qu'on caille à la présure vers 35°. On remue, puis on comprime à la main ce caillé, qu'on met dans un moule dans lequel on le presse et égoutte soigneusement à plusieurs reprises. On le frotte ensuite de sel et on le laisse quelques jours dans la saumure. On le porte alors dans des tonneaux en plaçant un lit de paille entre chaque fromage. C'est là qu'il s'affine et se parfait grâce aux moisissures qui se développent lorsqu'on le garde dans un endroit frais mais non humide.

Les fromages *frais mous* sont faits avec le lait de vache : ils comprennent le *fromage à la pie* (caillé frais de lait écrémé) et les fromages gras de *Neuchâtel*, de *Viry*, de *Suisse*, etc.

Duclaux a fait une intéressante étude de la *maturation* des fromages, c'est-à-dire de l'influence que le milieu, le temps et surtout les microbes mêlés à la pâte, ou qui s'établissent sur la surface des fromages, impriment à la caséine et aux autres substances qui les constituent. Nous avons fait connaître plus haut (p. 716) un certain nombre de ces organismes. Ils produisent, grâce aux diastases qu'ils sécrètent, des trans-

formations diverses des principes albuminoïdes : ils en peptonisent une partie, en transforment une autre en leucéines, leucines et tyrosine; dégagent du carbonate d'ammoniaque, et rendent généralement la pâte alcaline, du moins jusqu'à une certaine profondeur, le centre restant souvent acidule. D'autres ferments saponifient en même temps les graisses : il en résulte de la glycérine qui fermente à son tour pour donner des alcools, et des acides gras que sature l'ammoniaque formée, de sorte que l'action des micro-organismes peut se continuer dans ce milieu qui se neutralise au fur et à mesure. Quant à la matière grasse du fromage, elle constitue un composé nouveau, soluble dans l'alcool, le sulfure de carbone, le pétrole, etc., que la potasse assez concentrée gonfle et gélatinise. Cette substance résinoïde absorbe lentement l'oxygène de l'air et finit par se transformer en un produit jaune brunâtre soluble dans l'eau.

La caséine est aussi l'objet de profondes transformations. D'après Duclaux, elle se change lentement et partiellement en une substance albuminoïde soluble dans l'eau et coagulable par la chaleur, puis en une matière que ni la chaleur, ni les acides, ne précipitent, mais seulement le tanin, le sulfate de cuivre, le sous-acétate de plomb, le sublimé, et le ferrocyanure de potassium acétique (albumose). Son pouvoir rotatoire spécifique est $[\alpha]_j = -33^{\circ}$. En même temps apparaissent des principes extractifs azotés, généralement amidés, excitants des fonctions digestives et de la sécrétion gastrique, probablement accompagnés d'alcaloïdes divers. La sapidité et l'arome des fromages tiennent surtout à ces produits secondaires.

Le tableau suivant donne une idée de la composition des fromages les plus connus :

	Gruyère — Moyenne	Parmesan	Roquefort (2 mois)	Camembert (moyen)	Brie — Moyenne	Neuchâtel dit Suisse	Cantal de 8 mois
Eau	34,68	27,56	19,30	51,30	51,87	37,87	36,26
Caséine . . . . . . / Albumines.	31,41	41,08	43,28	19,00	18,30	17,43	24,59
Matières solubles dans l'eau bouillante. .	1,13	6,69	1,50	3,50	»	»	
Corps gras.	28,93	15,95	32,30	21,50	24,83	41,30	34,70
Cendres solubles . .	3,85	5,72	4,45	4,70	5,00	3,40	2,23
— insolubles. .							2,22
Auteurs. . .	Payen, Müller.	Payen	Blondeau	Malagutti	Malagutti	Malagutti	Duclaux

L'usage si répandu des fromages dans l'alimentation autorisait ici les quelques développements où nous sommes entrés à leur sujet.

QUATRIÈME PARTIE

MÉCANISMES DE LA NUTRITION GÉNÉRALE

SOIXANTE-DEUXIÈME LEÇON

MÉCANISMES DE LA VIE CELLULAIRE. — ROLE DE L'EAU; DES SELS; DES FERMENTS.

Après avoir décrit chacun des facteurs de l'organisme : principes immédiats, humeurs, tissus, etc., nous avons exposé le tableau d'ensemble des grandes fonctions générales et fait l'étude de leurs produits sans nous préoccuper des mécanismes élémentaires qui leur donnent naissance.

Il nous reste à essayer de pénétrer ces mécanismes au point de vue chimique. Dans cette *IVe Partie* nous essayerons d'analyser les phénomènes qui se passent dans la cellule vivante, de façon à attribuer à chaque facteur, eau, sels, ferments, oxygène, matières plastiques du protoplasma, produits de sécrétion, substances minérales, etc., le rôle qui lui revient.

Les plantes et les animaux se conservent et se perpétuent grâce à la suite régulière des phénomènes complexes dont la nature et la succession dépendent du plan de leur organisation générale héréditairement et matériellement transmis. Existe-t-il dans le tissu nerveux, ou ailleurs, des cellules qui portent l'empreinte de ce plan et sont comme les directrices des forces physico-chimiques et mécaniques qui seules agissent chez les êtres vivants ? A l'heure présente, la science ne saurait répondre entièrement à cette question. Ce qui est certain, c'est que les fonctions dépendent des organes, ceux-ci des tissus qui les composent, que ces derniers résultent de l'agrégation de cellules spécifiques, et que dans ces cellules enfin, les transformations qui entretiennent la vie sont de la nature de celles que nous pouvons produire dans nos laboratoires et qu'elles dérivent, en grande partie, de la constitution chimique des principes immédiats qui entrent en conflit dans ces édifices élémentaires.

C'est donc en dernière analyse, dans les transformations qui s'opèrent dans les principes immédiats de nos cellules ainsi que dans le mécanisme de ces transformations qu'il faut chercher la cause des phénomènes primordiaux, de la vie.

Grâce au protoplasma chlorophyllien la plante est apte à produire avec des matériaux tombés dans l'inertie chimique, des substances chargées d'énergie. L'animal se borne à assimiler ces principes qu'il ne crée pas. Mais là s'arrête la différence essentielle des deux règnes. Dans toute cellule où n'existe pas de chlorophylles, la plante, comme l'animal, emmagasine ses réserves, les approprie à ses besoins, ou les désassimile par une oxydation plus ou moins vive, par une suite de phénomènes de dédoublement fermentatifs ou de modifications exothermiques, dès qu'elle a besoin d'utiliser l'énergie latente de ces principes à l'accomplissement de ses fonctions. La fonction chlorophyllienne mise à part, les phénomènes généraux de l'assimilation et de la dénutrition sont donc les mêmes chez la plante et chez l'animal. Nous allons essayer d'en analyser les mécanismes.

RÔLE DE L'EAU

L'eau intervient dans le plasma cellulaire de la plante ou de l'animal pour dissoudre, mettre en circulation, ou en conflit direct, les substances les plus diverses. L'eau enlevée, tout fonctionnement cesse dans les organismes inférieurs. Il reprend dès que l'eau leur est rendue. C'est au sein de l'eau que se passent toutes les réactions chimiques des êtres vivants.

Mais l'eau intervient encore avec une puissance singulière, par un mécanisme qui a été pour la première fois mis en évidence par H. Sainte-Claire Deville (¹). Lorsqu'un corps solide se dissout dans l'eau sans s'y combiner à proprement parler, il absorbe d'abord, aux dépens du dissolvant, la quantité de chaleur qui répond au travail dépensé pour détruire la cohésion de ses molécules; ainsi séparées, celles-ci se diluent dans la liqueur comme le ferait un corps qui s'y volatiliserait. La substance qui se dissout s'approprie donc et rend *latente* la quantité de chaleur qui correspond à l'abaissement de température causé par la dilution. Ce phénomène important a pour effet d'augmenter le potentiel de ses molécules. L'énergie intérieure, l'aptitude aux combinaisons et aux dédoublements du corps ainsi dissous s'accroît, aux dépens du calorique du milieu, de toute la chaleur disparue transformée en énergie intérieure ou affinité. Les sels, les sucres, les albuminoïdes en solution se comportent en un mot comme s'ils étaient échauffés de toute la chaleur disparue, et dans certains cas comme s'ils étaient partiellement volatilisés et dissociés (²).

Si nous calculons les températures auxquelles les chaleurs latentes

(¹) *Leçons de la Soc. chim. de Paris*, 1864-1865, p. 269.
(²) Dissociation en *ions* d'Arrhenius.

de dissolution pourraient porter les molécules de ces substances si elles ne se dissolvaient pas, nous aurons des nombres qui nous permettront de juger de l'importance de ce phénomène [1]. Si nous divisons la chaleur latente de dissolution rapportée à l'unité de poids de chaque substance par sa chaleur spécifique nous aurons la température à laquelle la substance s'élèverait si on lui appliquait directement la quantité de chaleur disparue du fait de la dilution. Voici ce calcul :

	Poids moléculaire de la substance en grammes.	Nombre de Calories absorbées par la dissolution du poids moléculaire de la substance.	Chaleur spécifique de la substance.	Température à laquelle la chaleur disparue porterait la substance si elle restait solide.
Chlorure de potassium, KCl. .	74,6	— 4,2	0,173	329°
— de sodium, NaCl . . .	58,5	— 1,1	0,214	88
Azotate de potasse, $KAzO^3$ . . .	101,1	— 8,3	0,239	361
— de sodium, $NaAzO^3$. . .	85,0	— 4,9	0,256	219
Phosphate de soude, $PO^4Na^2H,12H^2O$.	358,0	— 22,9	0,408	149
Bicarbonate de soude, CO^3NaH.	84,0	— 4,3	0,185(?)	303 env.
Sulfate de chaux, SO^4Ca. . . .	154,0	— 0,6	0,273	13
Mannite, $C^6H^{14}O^6$	182,0	— 4,6	0,324	44
Glucose, $C^6H^{12}O^6$	180,0	— 2,25	»	21 env.

Ce calcul indique 1° que l'eau agit très diversement sur chaque substance pour les *charger*, par dilution, d'énergie latente; 2° que (même exception faite des cas de production d'hydrates définis ou d'actions chimiques décomposantes) les sels dissous ne sont pas seulement fondus, mais que les calories absorbées par simple dissolution sont généralement supérieures à la chaleur latente de fusion; 3° que la quantité de chaleur ainsi disparue augmente, jusqu'à une certaine limite, avec le degré de dilution. Cette chaleur devenue latente, ce potentiel ainsi emmagasiné, tend donc à dédoubler la molécule en produisant des agrégations, des dérivés, des hydrates plus aptes aux combinaisons nouvelles que n'était la molécule première. Elle tend par exemple à dissocier les sels en acides et bases libres comme le ferait une chaleur intense. Cette conclusion est confirmée par l'observation des dédoublements nombreux que les sels éprouvent au sein de l'eau. On sait que beaucoup de chlorures se dissocient ainsi en oxychlorures et acide chlorhydrique; que les sulfates et nitrates de mercure, de zinc, de bismuth, se décomposent en sels basiques et sels acides; que le borate d'argent se dédouble en acide et en base sous l'effet de la dilution aidée de la chaleur la plus modérée, etc. [2]. M. Foussereau a directement démontré que les chlorures de fer, d'aluminium, de magnésium, et autres sels, sont dissociés lentement au sein de leurs solutions, et même que ce phénomène met quelquefois des

(1) Berthelot, *Essai de mécanique chimique*, t. I, p. 482.
(2) *Compt. rend. Acad.*, CIII, 249.

semaines à arriver à son état limite stable. Il a aussi observé que, dans certains cas, la lumière hâte ces dissociations. Les phosphates alcalins, celui de soude en particulier, sont presque entièrement dissociés dans les solutions étendues [1].

Les plasmas intercellulaires et intracellulaires de l'animal ou du végétal sont, jusqu'à un certain point, des solutions étendues de sels et de matériaux organiques divers qui se modifient sans cesse suivant les lois qui résultent du pouvoir osmotique de chacune de ces substances, de la quantité relative des principes qui sont au dehors et au dedans de chaque cellule, de la structure des membranes dialysantes, etc. Des associations diverses d'eau, d'acide carbonique, de sels, de matières albuminoïdes, d'amides, de sucres, de gaz, etc., se produisent ainsi en chaque tissu. En partie dissociées par la dilution, et jusqu'à un certain point dans un état comparable à celui où les mettraient les hautes températures de nos laboratoires, ces substances tendent à réagir, suivant leur nature et leurs proportions que modifient en chaque point les phénomènes osmotiques, et à former des combinaisons nouvelles différentes en chaque cas.

C'est en partie grâce à cette tendance à la dissociation et à l'union de l'eau ambiante aux divers membres dans lesquels la molécule tend ainsi à se dédoubler par dilution, qu'apparaissent dans les cellules animales les dérivés plus ou moins directs des albuminoïdes : protéoses, amides et acides amidés divers dérivés des albuminoïdes; acides gras dus à l'hydratation des graisses; dans les cellules des glandes gastriques, acide chlorhydrique emprunté sans doute à la dissociation du chlorure de potassium qui nous avons dit se charger, en se diluant dans l'eau, d'une grande quantité d'énergie, etc. Nous verrons plus loin que ces dédoublements avec hydratation sont grandement favorisés par l'action de certains ferments solubles.

L'eau est en chaque tissu comprise entre des limites en dehors desquelles la vie est impossible. Les animaux que l'on sèche lentement tombent en état de *vie latente* ou plutôt de *non fonctionnement*. Il en est de même de ceux qui sont placés dans l'eau à 200 ou 300 atmosphères. Dans ce second cas, les tissus absorbent beaucoup d'eau et l'animal meurt rapidement dans un état où tout fonctionnement des tissus est impossible (*Regnard*). Les muscles et les nerfs surtout s'imprègnent d'eau. Le globule rouge placé dans le plasma sanguin à 700 atmosphères, perd 20 pour 100 de sa capacité respiratoire.

Enfin nous savons que dans l'état de vie, les tissus et les humeurs sont en état d'équilibre osmotique, c'est-à-dire que pour le même

[1] D. Berthelot, *Compt. rend.*, t. CXIII, p. 851.

volume ils contiennent le même nombre de molécules dissoutes dans leurs plasmas. Cette force osmotique qui tend à faire passer l'eau des plasmas vers les tissus, et réciproquement, équivaut en poids à $0^{gr},91$ de sel marin dissous dans 100 grammes d'eau [1]. Lors donc que, dans une cellule, une molécule est, par le fait de la dénutrition, transformée en molécules plus petites par oxydation, hydrations ou dédoublements, il faut ou qu'une nouvelle quantité d'eau s'introduise dans la cellule, ou que certains de ces produits de dénutrition passent dans les humeurs extracellulaires et soient dès lors rejetés hors l'économie avec une quantité proportionnelle d'eau. De là naît la nécessité des boissons aqueuses et le sentiment de la soif qui nous en avertit [2].

RÔLE DES SELS

Le rôle des sels est complexe : beaucoup n'agissent que très indirectement en fournissant à l'organisme leurs éléments, comme lorsque l'azotate de potasse vient apporter à la plante l'azote nécessaire à la formation des matières albuminoïdes ou lorsque les phosphates cèdent aux nucléines et aux lécithines le phosphore qui entre dans leur constitution. D'autres modifient les milieux protoplasmiques et concourent ainsi secondairement aux réactions chimiques dont ces milieux sont le siège. D'autres enfin s'unissent aux composés qui s'y forment : amides, urée, sucres, matières albuminoïdes, etc., et leur communiquent des propriétés nouvelles. C'est ainsi que l'albumine, la caséine, la musculine, le fibrinogène, etc., ne sont pas libres, mais bien unis à une certaine dose de sels de chaux et de potasse, dans le blanc d'œuf, le lait, les muscles, le sang, etc. C'est encore ainsi que la plupart des produits d'excrétion ou de sécrétion formés dans nos organes sont plus ou moins combinés aux sels de potasse, de soude, de chaux, de magnésie. Ils le sont quelquefois si intimement que la cristallisation, la dissolution de ces substances dans l'alcool, etc., ne suffit pas à dédoubler ces associations, comme on le remarque lorsqu'on veut extraire la glycose des urines diabétiques où elle est unie au sel marin, ou lorsqu'on essaie d'extraire les leucomaïnes, en général intimement associées à des sels de magnésie ou à du chlorure de potassium. De là deux conséquences. La première, c'est que sous l'influence des doubles échanges qui peuvent se produire au sein de l'organisme entre les sels combinés aux matières organiques et les sels des plasmas, une même matière, une même substance albu-

(1) Sur l'important sujet de l'équilibre osmotique que nous ne pouvons développer ici, voir G. Winter, *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, janvier, avril et juillet 1896.

(2) Les matériaux des humeurs naturelles abaissent le point de congélation de l'eau de $0^{0},55$ (*Winter*).

minoïde par exemple, peut prendre, suivant la cellule où elle passe, des propriétés nouvelles très dissemblables, telles que la solubilité ou l'insolubilité. On sait qu'il suffit d'ajouter du sel marin à la fibrine du sang pour la redissoudre en en séparant des phosphates et de la chaux, et que cette fibrine ainsi transformée possède alors toutes les propriétés des globulines. On sait aussi que le plasma du sang privé de sels de chaux est incoagulable spontanément, mais qu'il se coagule dès qu'on lui rend ces sels; on sait enfin combien les substances caséiniques deviennent facilement solubles ou insolubles suivant l'acidité très faible ou la neutralité du milieu qui empêche ou qui permet leur union aux oxydes alcalins ou terreux. Il intervient dans ces divers cas des doubles échanges qui modifient les propriétés physico-chimiques de solubilité, d'insolubilité, de dialysabilité, etc., de la molécule, sans altérer en rien la constitution de sa partie organique spécifique.

On a dit ailleurs que chez les végétaux, aussi bien que chez les animaux, les substances qui constituent les plasmas intracellulaires sont généralement unies à la potasse, tandis que la soude prédomine dans le liquide extracellulaire. Les produits de l'activité vitale de la cellule, unis à la potasse, peuvent donc dialyser facilement vers le plasma extérieur appauvri en sels de cette base. Arrivés dans ce plasma extracellulaire, ils y rencontrent une quantité relativement considérable de sels de soude, et pour cette raison, et d'autres peut-être qui nous échappent, ils échangent leur potasse pour la soude, abandonnent la potasse qui rentre en partie dans la circulation intracellulaire générale et s'éliminent principalement à l'état de sels sodiques. De là cette nécessité de fournir incessamment à l'animal une dose de sels de soude toujours supérieure à celle des sels de potasse; de là aussi cette dialyse incessante vers les humeurs extracellulaires de produits riches en potasse contenus dans l'intérieur de la cellule.

Les sels agissent encore soit en rendant les milieux plus ou moins acides et alcalins, et dans ce dernier cas en favorisant les oxydations, soit après avoir solubilisé ou insolubilisé certaines substances, en aidant à fixer ces divers principes immédiats dans les cellules ou à les extraire, de telle sorte que les plasmas qui en ont été débarrassés par exemple, tendent à en recevoir de l'extérieur des quantités nouvelles; il en résulte une véritable circulation et une accumulation continue de ces matières dans certains tissus.

Enfin en raison des liens qui unissent la pression osmotique dans les cellules à la concentration moléculaire des humeurs, en raison aussi de la facile dialysabilité des sels, c'est-à-dire de leur petitesse moléculaire vis-à-vis des molécules organiques et en particulier des albuminoïdes des plasmas, les sels agissent comme *éléments de compensation*. D'après

J. Winter, partout où dans un plasma se produit un *vide*, un *manque moléculaire*, les sels, et en particulier les chlorures, traversent les membranes et comblent le vide. Et comme le *vide moléculaire* n'est que relatif, qu'il n'est que l'expression d'un manque de dédoublements et d'activité du plasma ou de la cellule où on le constate, on peut dire *que l'activité fonctionnelle d'un organe est pour une concentration initiale donnée, inversement proportionnelle à la quantité de sels solubles* (et plus simplement de chlorures) du plasma cellulaire correspondant [1].

RÔLE DES FERMENTS SOLUBLES OU DIASTASES

Les phénomènes chimiques qui s'accomplissent dans les tissus sont des phénomènes d'hydratation ou de déshydratation, d'oxydation ou de réduction, de dédoublements fermentatifs de synthèse. Parmi ces phénomènes il en est qui dérivent directement du protoplasma vivant des cellules; il en est d'autres qui sont produits par des agents engendrés par ce protoplasma, mais qui sont indépendants de sa vitalité propre et qui peuvent se passer en dehors de la cellule. On a donné à ces agents les noms de *ferments solubles*, *diastases*, *zymases* et *enzymes*. En particulier les phénomènes de dédoublement avec hydratation sont le plus souvent, peut-être même toujours, des phénomènes de fermentation diastasique.

Si l'on transforme en farine un grain de blé et si l'on met à digérer cette farine dans de l'eau tiède on ne constate pas de transformation de l'amidon en glycose. Mais si l'on humecte ce grain de blé avec de l'eau tiède, et si on le laisse germer, alors dans la farine résultant de ce grain mise à digérer dans l'eau, l'amidon s'hydrate activement et donne de la glycose. C'est que, pendant la germination du grain de blé, il s'est développé aux points d'où émerge la tigelle un agent capable de provoquer l'hydratation de l'amidon et sa transformation en glucose, une *diastase*.

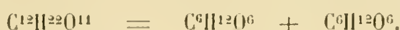
Le phénomène inverse peut se produire dans les plantes; la glycose, ou les composés analogues qui prennent naissance dans les feuilles et sont entrainés dans les diverses parties du végétal peuvent se fixer dans certains tissus à l'état d'amidon grâce à une déshydratation de la glycose. Certains auteurs pensent que ces phénomènes de déshydratation sont également sous la dépendance de diastases. Mais si les diastases hydratantes ont pu être facilement extraites des cellules vivantes, les diastases déshydratantes seraient plus intimement unies aux protoplasmas vivants dont on ne les a pas jusqu'ici nettement séparées.

[1] *Ibid.*, *Soc. de biologie*, 27 juin 1896.

On connaît un grand nombre de ferments solubles capables d'hydratation. Nous citerons les suivants :

Les *diastases* proprement dites ou *amylases* dont on vient de parler; on peut les trouver dans les graines avant toute germination, telles sont celles du soja qui convertissent l'amidon pour 2/3 en glycose et 1/3 en dextrine avec une très grande rapidité. Les diastases se rencontrent aussi dans la plupart des cellules animales, le foie, le pancréas, etc. La ptyaline salivaire est une sorte de diastase.

Les *sucrases* ou *invertines*, ferments sécrétés par la levure de bière. Elles existent dans beaucoup de moisissures et de levures, dans la betterave en train de pousser sa hampe florale, et à côté de la diastase elle-même, jusque dans le grain qui germe. On les a signalées aussi dans le suc et l'épithélium intestinal. Elles transforment la saccharose, le lactose en glucose et lévulose :

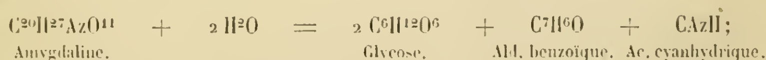


$$C^{12}H^{22}O^{11} = C^6H^{12}O^6 + C^6H^{12}O^6.$$

Ces diverses *sucrases* ne sont pas identiques entre elles. Celle de l'*aspergillus niger* est beaucoup moins sensible à l'action des acides que celle de la levure de bière. Cette dernière traverse les filtres de porcelaine, tandis que la première est entièrement arrêtée par eux (*A. Fernbach*) ;

Le *ferment* sécrété par le *bacillus amylobacter* qui hydrate la cellulose (mais non l'amidon) et la transforme en produits solubles ;

L'*émulsine*, ferment soluble des amandes douces ou amères, très répandu chez les végétaux. Elle hydrate et dédouble les *glucosides* : ainsi la salicine $C^{13}H^{18}O^7$, est transformée par elle en glucose $C^6H^{12}O^6$ et saligénine $C^7H^8O^2$; l'arbutine $C^{12}H^{16}O^7$, en glycose et hydroquinone $C^6H^6O^2$; la coniférine, en glycose et vanilline ; l'amygdaline des amandes amères en glycose, aldéhyde benzoïque et acide cyanhydrique :



$$\underset{\text{Amygdaline.}}{C^{20}H^{27}AzO^{11}} + 2\,H^2O = \underset{\text{Glycose.}}{2\,C^6H^{12}O^6} + \underset{\text{Ald. benzoïque.}}{C^7H^6O} + \underset{\text{Ac. cyanhydrique.}}{CAzH};$$

La *myrosine* de la graine de moutarde noire qui dissocie par hydratation le myronate de potasse de ces graines, et le change en un mélange de glycose, sulfocyanure d'allyle et sulfate acide de potassium.

A côté de ces diastases hydratantes, il faut citer les ferments solubles aptes à provoquer, par le même mécanisme, le dédoublement des matières azotées en termes plus simples, généralement solubles et dialysables. Nous citerons :

La *pepsine*, sécrétée par les glandes gastriques, ferment qui, en liqueur acide, change les albuminoïdes en albumoses et peptones ;

La *trypsine* du pancréas, qui paraît se rencontrer dans la plupart

des cellules animales ou végétales[1] et qui peptonise les albuminoïdes en liqueurs neutres ou alcalines :

La *papaïne* du suc de *carica papaya* et d'autres végétaux (vesces, lin, chanvre à maturité, etc.); la *cradine* du suc de figuier, etc. Ces derniers ferments semblent très répandus dans les cellules végétales; comme la trypsine, ils transforment les albuminoïdes insolubles en peptones solubles, que le milieu soit très légèrement acide, neutre ou alcalin [2].

Une troisième famille de ferments hydratants comprend ceux qui sont aptes à saponifier les corps gras : on trouve dans le pancréas (voir p. 542), un peu dans le foie et probablement dans beaucoup de cellules végétales la *stéaroptase* ou *stéapsine*, ferment saponificateur des graisses et des éthers. On l'extrait aussi des graines de ricin, de pavot, de chanvre, de lin, de courge, de maïs, etc., en les épuisant par la glycérine et précipitant la solution glycérique par l'alcool. Ces stéaroptases végétales agissent tout à fait comme le ferment saponificateur correspondant du pancréas [3]. M. Hanriot vient de trouver un ferment analogue, la *lipase*, dans le sang des animaux.

Les *ferments dits coagulants*, qui sont réellement des ferments dédoublants et hydratants, forment une quatrième famille. Parmi ces agents citons la caséase ou chymosine, qui coagule le lait ; les ferments qui coagulent le fibrinogène du sang et le myosinogène des muscles; les ferments coagulants de certaines plantes : *Withania coagulans*, *artichaut*, *poivre noir* ; le *ferment coagulant* de la prostate des rongeurs qui coagule la liqueur séminale [4].

Une autre famille comprend les *ferments sécrétés par le bacillus ureæ* et par une foule d'autres organismes [5] anaérobies et putréfactifs qui, en hydratant l'urée la transforment en carbonate d'ammoniaque.

La *luciniférase* de R. Dubois, qui se comporte comme un ferment, jouit de la propriété singulière de produire la luminosite [6].

Une autre classe de ferments solubles comprend ceux auxquels on a découvert la propriété de provoquer les oxydations. Nous verrons qu'il existe en effet des *ferments oxydants*, desquels paraissent directement dépendre les oxydations animales et végétales, tels sont le ferment oxydant extrait des muscles et d'autres tissus par Jacquet, puis par Abelous et Biarnès; la *laccase* que G. Bertrand a séparée du latex et de

(1) Voir *Bull. Soc. chim.*, XL, 563. Note.
(2) Voir *Compt. rend.*, XC, 1379.
(3) Sigmund, *Bull. Soc. chim.*, (3), V, 826.
(4) Gley et Camus, *Compt. rend.*, t. CXXIII, p. 194.
(5) *Compt. rend.*, t. CXI, p. 501.
(6) *Compt. rend.*, CV, 690.

l'arbre à laque du Japon ; et les *oxydases* rencontrées par lui et par M. Bourquelot dans beaucoup de végétaux, et en particulier dans certains champignons. Les *ferments oxydants des acides gras* trouvés dans le sang par Cohnstein et Michaelis. Nous y reviendrons plus loin à propos des phénomènes d'oxydation.

Nous avons, dans la *I*[re] *Partie* de ce volume (p. 155), donné la composition de quelques-uns de ces ferments et insisté sur leurs caractères physiologiques et toxiques.

Les enzymes hydrolysantes ont été jusqu'ici les mieux étudiées.

Elles sont solubles dans l'eau et dans la glycérine. Au contraire elles sont insolubles dans l'alcool, et précipitées par l'alcool fort de leurs solutions aqueuses et glycérinées. Par un contact prolongé, cet alcool les détruit progressivement.

Les enzymes sont précipitées de leurs solutions aqueuses lorsqu'on fait naître dans ces solutions certains précipités floconneux ou gélatineux, par exemple des précipités de phosphate de chaux, de carbonate de magnésie, d'alumine, etc.

Elles ne dialysent pas à travers le papier parchemin.

Elles se fixent comme une teinture sur la fibrine fraîche, la soie, etc., que l'on plonge dans leurs solutions aqueuses.

Les agents antiseptiques n'entravent généralement pas l'action des enzymes : elles conservent toute leur activité en présence du chloroforme, de l'acide cyanhydrique, du thymol, de l'essence de moutarde, du fluorure de sodium.

En solution aqueuse, ou à l'état de précipités humides, les enzymes sont détruites à une température, variable suivant leur nature, mais toujours inférieure à 100°. Au contraire, à l'état de dessiccation parfaite, elles supportent sans altération une température de 100° et même de 120°.

L'acidité du milieu favorise, l'alcalinité retarde, l'action de la présure, de la sucrase, de l'amylase, de la pepsine ; la pancréatine agit mieux en milieu alcalin ; la papaïne paraît indifférente à l'état du milieu. Les doses élevées d'acide enrayent toute action des diastases.

La présure, la sucrase, et probablement la pepsine, s'oxydent à l'air avec une grande facilité, surtout en présence de la lumière (*Duclaux*) et en milieux neutres ou alcalins (*H. Fernbach*) [1].

[1] Certains tissus et liquides organiques, qui ne sont doués d'aucune propriété diastasique, possèdent la propriété d'acquérir, lorsqu'ils sont soumis à l'action d'un agent convenablement choisi, le pouvoir diastasique. On dit alors que ces tissus et liquides contiennent des *proferments*, des *proenzymes*, des *substances zymogènes*. Ainsi lorsqu'on fait macérer la muqueuse gastrique bien lavée d'un mammifère adulte dans l'eau distillée, on obtient une liqueur qui ne possède pas la propriété de caséifier le lait ; mais si l'on additionne cette liqueur de 1 pour 1000 d'acide chlorhydrique, et si on neutralise quelque temps après par la

Ces ferments et bien d'autres agissent, en général, comme de puissants agents d'hydratation, et par leur simple présence, c'est-à-dire sans qu'ils paraissent rien céder de leur substance ni rien perdre de leur activité dans les réactions qu'ils provoquent. Tous paraissent solubles, et cette condition semblerait devoir faire repousser toute supposition d'organisation. Plusieurs semblent être de nature protéique; mais ce n'est que par des moyens chimiques assez puissants tels que précipitations nombreuses, redissolutions, union à divers sels, etc., qu'on peut les priver

soude ou le carbonate de soude, on obtient une liqueur capable de caséifier le lait. On a fait apparaître le pouvoir diastasique, l'enzyme. Mais ceci ne se produit que pour certaines cellules spécifiques et une macération aqueuse de muscle, de cerveau, de rein, etc., traitée par l'acide chlorhydrique n'acquiert pas la propriété, après neutralisation, de caséifier le lait. — La macération aqueuse de muqueuse gastrique possède cette aptitude spécifique remarquable, de pouvoir acquérir une propriété diastasique spéciale par l'action de l'acide chlorhydrique. On traduit ce fait en disant que la macération aqueuse de muqueuse gastrique contient un proferment, une substance zymogène transformable en ferment par l'acide chlorhydrique.

A ces transformations de proferments en ferments, il faut donner un nom, M. Arthus propose d'appeler cette transformation *zymogénèse*.

A côté de ces phénomènes de zymogénèse, il faut placer les phénomènes inverses, les phénomènes de destruction des diastases, les phénomènes de *zymolyse* dus aux *agents zymolytiques*.

La chaleur est un agent zymolytique; lorsqu'on porte à l'ébullition une liqueur douée de pouvoir diastasique, elle perd cette propriété : le ferment est détruit; il y a zymolyse, ou si l'on veut préciser encore, il y a *thermozymolyse*. Il existe des substances ou agents qui retardent, diminuent, ou suppriment l'action des enzymes. Il existe aussi des agents qui favorisent l'action des enzymes, les exemples abondent; l'addition au lait de vache d'une proportion convenable de sels alcalino-terreux, ou de gaz carbonique, favorise l'action de la caséase, la caséification est plus rapide, toutes autres choses égales d'ailleurs; l'addition au suc pancréatique d'un carbonate alcalin à la dose de 0,5 à 1 pour 100 rend plus actif ce suc peptonisant : les substances albuminoïdes sont plus rapidement transformées. On peut dire dans l'un ou l'autre cas qu'il y a eu *zymodynamogénie*.

La chaleur modérée peut être un agent zymodynamogénique.

Il ne faut pas confondre les agents zymogéniques avec les agents zymodynamogéniques : étant donnée une liqueur telle que la macération aqueuse de muqueuse gastrique de mammifère adulte, incapable de caséifier le lait, un acide joue le rôle de substance caséasogénique : la caséase engendrée persiste alors même que l'acide a été neutralisé; d'autre part, étant donnée une liqueur douée du pouvoir caséifiant, un sel de calcium dissous joue le rôle de substance caséasodynamogénique, car une fois le sel de calcium enlevé par un procédé quelconque, la liqueur recouvre son pouvoir caséifiant primitif.

Il existe des substances ou des agents qui retardent ou qui suspendent totalement l'activité des enzymes sans détruire ces enzymes : ce sont les *agents zymofrénateurs* ou *zyminhibiteurs*. C'est ainsi qu'une température suffisamment basse empêche la coagulation du sang, la caséification du lait, etc.; le froid produit une *zyminhibition*.

Enfin, il existe des substances qui sont nécessaires à l'action de certains enzymes. C'est ainsi que le fibrineferment ne transforme le fibrinogène qu'en présence de sels de calcium ou de strontium; c'est ainsi encore que la pepsine ne peptonise les substances albuminoïdes qu'en milieu acide. Si les sels de calcium ou de strontium sont nécessaires à l'action du fibrineferment, c'est que ces corps entrent dans la constitution moléculaire de l'un des produits de transformation du fibrinogène par le fibrineferment. Si l'acide est nécessaire à l'action de la pepsine, c'est parce qu'il forme des combinaisons avec les substances albuminoïdes ou leurs produits de transformation : on en connaît au moins une, la syntonine ou acidalbuminoïde, on sait, en outre, que l'acidité disparaît successivement durant la fermentation pepsique et que les protéoses, produits de transformation des substances albuminoïdes, se combinent avec les acides dont elles masquent, comme on dit souvent, les réactions. (Note extraite de *Nature des enzymes*, par Maurice Arthus. *Thèse Doct. méd.*, Paris, 1896.)

de la plus grande partie des matières étrangères qui les accompagnent toujours. Ajoutons que les sels, et en particulier ceux qui se trouvent à l'intérieur de toute cellule (sels de potasse, de magnésie, phosphates, chlorures et sulfates) leur sont unis avec ténacité et ce n'est qu'arbitrairement qu'on en fait abstraction. Or, ces conditions de composition sont celles de tout protoplasma vivant. Si nous remarquons, comme nous l'avons dit dans notre *Première Leçon*, qu'une organisation existe déjà dans la molécule intégrante ou dans l'agrégation des molécules chimiques constituantes du protoplasma, rien n'empêche de supposer que ces ferments, malgré leur solubilité, sont non pas des individualités vivantes, mais des *substratum organisés*. Ajoutons enfin que, pour plusieurs d'entre eux, la solubilité n'est qu'apparente ou partielle. C'est ainsi que la plupart des sucrases sont complètement arrêtées par la filtration sur biscuit de porcelaine qui semblerait cependant devoir laisser passer les corps solubles et qui ne paraît pas exercer d'action chimique sur ces substances. On rappelle aussi que la plupart des zymases sont entraînées par les corps en suspension les plus divers (soufre divisé, phosphates insolubles, cholestérine, charbon pulvérulent, etc.), comme si elles étaient imparfaitement solubles.

La composition de ces diastases est fort variable, sans doute à cause de la grande difficulté de les séparer des matières ternaires et des sels auxquels elles paraissent unies. Le tableau suivant donne quelques analyses élémentaires de ces corps si mystérieux :

Ferments solubles.	C	H	Az	O	S	Cendres	AUTEURS
Pepsine.	53,2	6,7	17,8	»	»	»	*C. Schmidt.*
Papaïne.	52,36	7,37	16,94	»	»	2,60	*A. Wurtz.*
Pancréatine	52,75	7,51	16,55	»	»	1,77	*O. Lœw.*
	43,6	6,5	13,8	»	0,88	7,04	*Hüfner.*
— calculée sans cendres.	46,57	7,17	14,95	30,36	0,95	»	*Id.*
Émulsine des amandes. .	43,06	7,20	11,52	36,97	1,25	»	*Buck[d]-Bull.*
Ptyaline des glandes saliv[es]	43,1	7,8	11,86	»	»	6,1	*Hüfner.*
Diastase du malt	46,66	7,35	10,41	»	1,12	4,79	*Lintner.*
	47,57	6,49	5,14	»	»	3,16	*Zulkowski.*
Invertine	40,48	6,88	9,47	»	»	»	*Donath.*
	44,2	8,50	6,4	»	0,63	»	*Barth.*

Il semble que quelques-unes de ces substances, celles en particulier qui ont la propriété de digérer (*hydrolyser*) les matières albuminoïdes, appartiennent par leur composition à la classe des substances protéiques. Observons cependant que les mieux purifiées, la pepsine en particulier, manquent d'un grand nombre des propriétés réactionnelles des corps albuminoïdes (p. 520). Celles qui, telles que la diastase du malt, l'invertine, etc., ne sont plus aptes qu'à hydrolyser les hydrates de

carbone, s'éloignent très sensiblement des matières albuminoïdes par leur composition; elles se rapprocheraient plutôt, vu surtout leur richesse en phosphore, des nucléines et des corps analogues.

Quel est le mode d'action de ces singulières substances?

Remarquons que l'activité d'un ferment soluble paraît toujours avoir pour condition préalable l'aptitude de ce ferment à s'unir à la substance décomposable. Lorsque la pepsine ou la papaïne agissent sur la fibrine, elles s'unissent d'abord à elle, ainsi que l'a démontré A. Wurtz dans ses études sur la digestion de la fibrine en présence de la papaïne. Lorsqu'on plonge une matière de composition analogue à la fibrine, la soie, par exemple, dans du suc gastrique, elle s'empare, comme je l'ai établi, d'une partie de la pepsine qui se fixe si bien sur ces fibres que les lavages à l'eau pure même prolongés ne peuvent plus l'en séparer. Cette combinaison du ferment et de la substance à laquelle elle *s'incorpore* suppose une analogie de structure de ces deux corps *ferment* et *substance fermentescible*, ainsi que l'a remarqué E. Fischer, l'union ne pouvant se produire que s'il y a concordance de formes, saturation réciproque de fonctions opposées ([1]). Il paraît d'ailleurs probable que la molécule fermentescible complexe, généralement d'un poids moléculaire très élevé, et par conséquent très instable, est déjà en état de dissociation ou de dislocation partielle grâce à la masse d'eau qui lui sert de dissolvant (p. 719 et 721). D'ailleurs ce n'est pas seulement la molécule totale, mais aussi les parties dans lesquelles elle tend à se disjoindre qui sont aptes à s'unir au ferment soluble. La pepsine, on vient de le rappeler, s'unit indifféremment à la fibrine et à la soie et probablement à tous les composés albuminoïdes, tels que ceux qui dérivent de leurs dédoublements en albumoses diverses; il en est de même de la diastase qui doit être apte à s'unir aussi bien à l'amidon qu'aux multiples dextrines qui en dérivent. Par cette union avec les parties dans lesquelles tend à se disjoindre, sous l'influence de l'eau, la molécule fermentescible primitive, le ferment fait disparaître toute tendance à la réunion de ces parties, à leur reconstitution dans la molécule initiale; il tend, par conséquent, à déterminer leur séparation définitive. Mais cette union du ferment avec ces membres définitivement disjoints de la molécule primitive ne peut être que très instable, étant donné le haut poids moléculaire du ferment lui-même; l'action continue de l'eau, aidée surtout des acides ou des carbonates alcalins, suivant les cas, paraît suffire à séparer peu à peu le ferment en se substituant à lui et s'unissant aux parties de la molécule primitive auxquelles s'était com-

([1]) *Berichte chem. Gesell.*, t. XXVII, 1894; et *Bull. Soc. chim.*, (3), t. XIV, 351 et 767. Voir aussi une explication analogue. *Cours de chimie* (1re édition, t. III, p. 4, note (2).

biné le ferment. De cette succession de réactions (action de l'eau, union du ferment aux parties en voie de disjonction, détachement de ce ferment et remplacement par l'eau) résulte le dédoublement de la molécule fermentescible avec hydratation définitive des radicaux qui en dérivent et mise en liberté du ferment qui peut dès lors réagir à nouveau sur les parties de la molécule primitive en train d'être dissociées ou séparées par l'eau ; et ainsi de suite jusqu'au complet dédoublement et à l'hydratation de la totalité de la matière fermentescible.

Suivant nous, les ferments solubles exercent une action purement chimique à la façon de l'eau, des acides ou des alcalis. Les corps qui s'opposent au fonctionnement vital des cellules n'ont aucune action sur eux : ils sont indifférents à des doses fortes d'acide arsénieux, de chloroforme, d'acide prussique, d'acide phénique, d'essence de moutarde, etc. Quant à l'action de la chaleur qui, de 50 à 80°, suivant les cas, détruit leur activité, elle s'explique si l'on tient compte de l'extrême complication de ces corps et des états d'hydratation divers qui peuvent et doivent changer leur constitution, même sous l'influence de variations très faibles de température. On sait en effet que la chaleur modifie aisément la constitution des sels hydratés, les fonctions de certaines substances, telles que les aldéhydes et les bases complexes qu'elle polymérise, résinifie ou modifie ; qu'elle agit sur les propriétés des matières albuminoïdes, sur l'état cristallin d'un grand nombre de sels, etc., etc.

Mais il est deux autres modes sous lesquels peuvent encore réagir ces ferments. Ils semblent aptes, en quelques rares cas, à déshydrater les molécules au lieu de les hydrater, et nous reviendrons sur ce point. Ils peuvent aussi modifier isomériquement les corps, ou du moins se fixer sur certains principes immédiats, en quantité infiniment petite, impondérable, et changer dès lors toutes leurs aptitudes. C'est ainsi que nous paraissent agir beaucoup de venins : certains tissus les fixent pour ainsi dire et deviennent après leur absorption impropres à accomplir leurs fonctions élémentaires : oxydations, hydratations, fixation de substances diverses, teinture par les pigments colorés, etc [1].

[1] M. Arthus, *Nature des Enzymes* (Thèse de Paris, 1896) a émis l'hypothèse que les ferments solubles, tout en ayant toujours un substratum matériel, pourraient être des agents impondérables analogues à la lumière, à la chaleur, à l'électricité ; en un mot à la notion de *ferment-substance*, il substitue celle de *ferment-propriété*. Les molécules matérielles d'origine vitale pourraient, pense-t-il, être douées d'un mode d'activité apte à dédoubler, hydrater, etc., les corps. C'est, on le voit, un retour ingénieux à l'ancienne hypothèse de Liebig sur le mode d'action des ferments.

OIXANTE-TROISIÈME LEÇON

MÉCANISMES DE LA VIE CELLULAIRE (*suite*).
PHÉNOMÈNES D'HYDRATATION ET DE DÉDOUBLEMENTS ;
DÉSHYDRATATION ET SYNTHÈSES. — OXYDATIONS ; RÉDUCTIONS.

I

PHÉNOMÈNES D'HYDRATATION

Les phénomènes d'hydratation et de dédoublements corrélatifs provoqués sous l'influence de l'eau, des sels et des ferments solubles précèdent et préparent dans la cellule les phénomènes d'oxydation. Ils suffisent d'ailleurs à faire bénéficier l'organisme d'une quantité très appréciable d'énergie qu'ils rendent disponible. On sait, en effet, par les travaux de M. Berthelot, que les éthers, les corps gras, les amides, et surtout les nitriles et les albuminoïdes, dégagent beaucoup de chaleur en s'hydratant et se transformant en alcools, acides, corps amidés, sels ammoniacaux, etc.

La réalité et l'importance des phénomènes d'hydratation, et de dédoublement corrélatifs, des albuminoïdes comme mode de désassimilation préparatoire peuvent être établis par deux ordres de preuves indirectes. D'une part, nous trouvons dans l'économie animale l'urée, et les acides amidés : glycocolle, alanine, leucine, tyrosine que M. Schützenberger a démontré être les dérivés directs de l'hydratation des albuminoïdes en dehors de tout apport d'oxygène. De l'autre, j'ai fait voir, en me fondant sur la quantité insuffisante d'oxygène consommé, l'émission d'hydrogène et d'azote par les poumons et la peau, et surtout sur l'analogie et presque l'identité des produits de désassimilation des matières azotées avec ceux qui se forment au cours des fermentations bactériennes, que la vie cellulaire est en partie anaérobie même chez l'animal, et que dans les deux cas les transformations procèdent du même mécanisme, l'hydratation, qu'elles suivent les mêmes lois, et donnent naissance aux mêmes produits. Dans les fermentations putrides, les choses se passent exactement comme dans l'hydratation des albuminoïdes par les alcalis étudiée par M. Schutzenberger. Au début apparaît une faible proportion d'hydrogène qui s'arrête bientôt et dont nous avons expliqué l'origine (p. 56 et 65). Puis, et presque simultanément, il se fait un dégagement rapide d'acide carbonique tandis que la liqueur devient franchement ammoniacale, comme si dès le début se détachait de la molécule initiale d'albumine le nitrile uréique CH^2Az^2 (qui par son hydratation dans l'économie donnera l'urée), mais qui, dans ces fermentations spéciales, four-

nira, sous l'influence du ferment ammoniacal, de l'ammoniaque et de l'acide carbonique par une hydratation plus avancée qu'on expliquera plus loin :



$$CH^2Az^2 + 2H^2O = CO^2 + 2AzH^3.$$

Puis apparaissent les amides complexes, leucine, glycocolle, amide stéarique, tyrosine, etc., ou plutôt les produits de leur hydratation : acides butyrique, valérique, palmitique, benzoïque, etc., qu'accompagnent l'ammoniaque et l'acide carbonique. On sait que les choses se passent de même dans l'hydratation des albuminoïdes par la baryte et l'eau à la température de 200°.

Il est possible de démontrer que tous ou presque tous les phénomènes qui se passent dans le protoplasma de la cellule sont comparables à ceux qui se produisent à l'abri de l'air dans les fermentations putréfactives, et que les dédoublements directs et primitifs des albuminoïdes sont dus à des phénomènes d'hydratation se passant en milieu réducteur sans qu'intervienne en rien l'oxygène emprunté à l'air ou au sang.

Déjà, en 1881, je remarquais que la production de subtances éminemment oxydables dans l'économie, telles que les matières extractives et colorantes des urines, certaines leucomaïnes, etc., aussi bien que la réduction de sels très oxygénés, comme les bromates qu'on retrouve après leur absorption à l'état de bromures dans les urines, semblent démontrer que certaines de nos cellules au moins, loin d'être oxydantes, sont le siège de phénomènes puissants de réduction. J'observais en même temps que les substances amidées, les sels ammoniacaux, l'acide carbonique que nous excrétons, sont produits également par des microbes anaérobies; que l'urée elle-même est représentée par le carbonate d'ammoniaque qu'ils forment abondamment aux dépens des albuminoïdes; que certains d'entre ces ferments putrides, les *tyrothrix* par exemple, fabriquent même directement l'urée en détruisant les corps protéiques *sans aucune intervention de l'oxygène, par simple hydratation.* Il ne semble donc pas, *a priori*, que la formation de ces produits oxygénés, urée, leucomaïnes, acide carbonique lui-même, doive, pour la totalité au moins, résulter nécessairement de phénomènes d'oxydation; et puisque certaines cellules de l'économie sont le siège de phénomènes puissants de réduction, ainsi que nous le disions plus haut, il ne paraît pas que l'oxygène de l'oxyhémoglobine du sang doive nécessairement pénétrer dans la profondeur du protoplasma des cellules de nos tissus. Nous avons aujourd'hui la preuve qu'il n'y pénètre pas, qu'il est entièrement arrêté à la périphérie de la plupart des cellules; et j'en ai tiré la démonstration de certaines expériences d'Ehrlich. Elles permettent d'établir que la majeure partie des tissus est, durant la vie,

non pas *oxydante* mais *réductrice* [1]. Ehrlich a montré que les parties blanches du cerveau et de la moelle, les nerfs périphériques, les muscles striés et lisses, les cartilages, les os par zones spéciales, le foie surtout, la partie centrale des reins, le parenchyme pulmonaire, etc., sont *durant la vie des milieux essentiellement réducteurs où ne pénètre pas l'oxygène*. Ces milieux, en effet, transforment durant la vie l'indigo bleu et le bleu de céruléine en indigo blanc et céruléine blanche *à la façon de l'hydrogène naissant*.

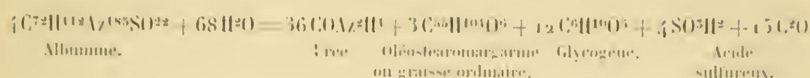
Lors donc que les substances albuminoïdes se changent dans le protoplasma de ces tissus en grasses, hydrates de carbone, urée, sels ammoniacaux, corps amidés, etc., ce n'est pas en vertu de phénomènes d'oxydation, mais bien grâce à des phénomènes d'hydratation, phénomènes purement fermentatifs, comparables à ceux des fermentations putréfactives bactériennes, puisque les produits formés sont les mêmes et que l'oxygène n'intervient ni dans l'un, ni dans l'autre cas [2]. Des observations que je ne saurais développer ici démontrent que dans les cellules hépatiques en particulier (cellules éminemment hydrogénantes), les matières albuminoïdes se dédoublent principalement en urée, glycogène et graisses. Or, il en est à peu près de même dans toutes les cellules de l'économie, à cela près que le glycogène peut à son tour se changer en graisse et que l'urée peut être en partie remplacée par d'autres corps amidés. Ce n'est qu'ultérieurement, après ce premier stade désassimilateur, ce stade de dédoublement hydrolytique, que ces *produits* dérivés par hydratation des albuminoïdes des protoplasmas vivants seront soumis soit dans le sang, soit peut-être dans les vacuoles périphériques de la cellule où ils s'accumulent, à l'action de l'oxygène du sang qui oxydera le sucre, le glycogène, les leucomaïnes, les graisses, les substances oxydables en un mot, et les transformera dès lors définitivement en produits excrémentitiels chargés d'oxygène, et principalement en eau et acide carbonique.

Il est facile d'expliquer par une équation relativement simple les phénomènes préparatoires d'hydratation qui, dans les cellules hépatiques, aussi bien que dans le protoplasma réducteur de la plupart des autres cellules, transforment les corps protéiques en urée, glycogène et corps gras, sans intervention aucune de l'oxygène. Nous prenons ici

[1] Ehrlich faisait, durant la vie, pénétrer dans les vaisseaux, à l'état de sels de soude inoffensifs, des solutions de bleu de céruléine ou de bleu d'alizarine, substances aptes à se décolorer lorsqu'elles rencontrent des milieux réducteurs, mais qui gardent leur couleur bleue partout où elles restent en milieu neutre ou oxydant. Il sacrifiait ensuite l'animal et observait si dans les tissus la couleur bleue avait disparu, donnant ainsi par cette réduction la preuve de la puissance hydrogénante des cellules où la couleur avait été réduite.

[2] On verra plus loin la preuve que l'urée se produit dans le foie, même après la mort, sans intervention aucune d'oxygène.

pour représenter l'albumine la formule la plus simplifiée, celle de Lieberkühn :

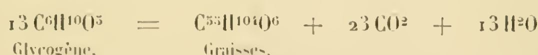


$$4\,C^{72}H^{112}Az^{18}SO^{22} + 68\,H^2O = 36\,COAz^2H^4 + 3\,C^{55}H^{104}O^6 + 12\,C^6H^{10}O^5 + 4\,SO^3H^2 + 15\,CO^2$$

Albumine. — Urée. — Oléostéaromargarine ou graisse ordinaire. — Glycogène. — Acide sulfureux.

Cette équation, où l'on fait abstraction des termes intermédiaires (amides, composés créatiniques, uréïdes, etc.) qui précèdent la formation de l'urée, montre comment l'urée, les graisses, le glycogène, la glycose, les acides du soufre (que nous excrétons généralement après les avoir oxydés, à l'état d'acide sulfurique), et une partie de l'acide carbonique lui-même, sont liés entre eux et à la molécule albuminoïde dont ils peuvent dériver par un simple phénomène d'hydratation et sans qu'intervienne l'oxygène que nous avons dit ne pas pénétrer les protoplasmas.

Le glycogène ou la glycose ne se rencontrent pas toujours, il est vrai, dans les produits de dédoublements cellulaires, mais toujours on y trouve les corps gras comme terme de régression des albuminoïdes, et nous verrons (p. 760) que les graisses peuvent provenir directement de la glycose ou du glycogène par perte d'acide carbonique dû à un phénomène fermentatif :



$$13\,C^6H^{10}O^5 = C^{55}H^{104}O^6 + 23\,CO^2 + 13\,H^2O$$

Glycogène. — Graisses.

Nous avons d'ailleurs donné (et nous y reviendrons p. 762) les preuves de la formation directe des graisses aux dépens des albuminoïdes.

Les hydrates de carbone et les corps gras peuvent à leur tour se dédoubler, sans qu'interviennent encore les phénomènes d'oxydation : les hydrates de carbone, en donnant de l'acide carbonique et de l'alcool (comme cela se produit dans les cellules de levure de bière), les graisses en s'hydratant :



$$(C^{16}H^{31}O^2)^3C^3H^5 + 3\,H^2O = C^3H^8O^3 + 3\,C^{16}H^{32}O^2 + 30 \text{ Calories},$$

Tripalmitine. — Glycérine. — Ac. palmitique.

équation que réalise, par exemple, la stéaptase du pancréas. Cette transformation s'accompagne d'un phénomène exothermique qui n'a donc besoin d'aucune énergie étrangère, ni d'oxygène, pour se réaliser.

La cellule animale, comme celle du végétal, peut donc par elle-même, et en dehors de toute excitation apportée par l'oxygène, fonctionner comme une cellule bactérienne anaérobie. Le parallélisme de ces deux actions est frappant : dans les deux cas apparaissent les amides complexes, les corps gras ou du moins les acides gras, l'acide lactique et

les acides de sa famille, libres ou amidés, l'acide carbonique, l'ammoniaque, et l'urée que l'on retrouve elle-même dans quelques fermentations bactériennes anaérobies (*thyrothrix*), le soufre, l'hydrogène sulfuré ou les sulfites et hyposulfites ([1]), les corps xanthiques, d'après Salomon; l'azote et l'hydrogène ([2]) en petite quantité. Ce qui se passe dans les cellules bactériennes, se passe de même dans celles de nos tissus, vivant de leur fonctionnement intime; préparant les *produits* qui passeront ensuite dans le sang par dialyse et qui, transportés par la circulation, iront concourir à la vie d'ensemble et se détruire dès lors par combustion.

L'analogie de produits ([3]) en partant du même point de départ, le principe albuminoïde, démontre l'analogie des processus. Nous sommes ainsi conduits à admettre deux périodes dans la suite des phénomènes de désassimilation : une première ou *période d'hydratation*, où se produisent, aux dépens de l'albuminoïde fondamental du protoplasma, le glycogène, les graisses, les uréides, les corps amidés, et l'urée elle-même au moins en grande partie; une seconde ou *période d'oxydation*, où les *produits* de la vie anaérobie de la cellule passent dans le sang et sont ou bien rejetés comme l'urée, ou comme les graisses, les sucres, les acides, etc., ou sont graduellement chargés d'oxygène et rejetés définitivement sous forme d'eau et d'acide carbonique.

PHÉNOMÈNES DE DÉSHYDRATATION

Des phénomènes contraires, ou de déshydratation, se produisent dans l'économie végétale ou animale; mais tout en étant chimiquement parallèles au phénomène inverse de l'hydratation, ils ne doivent pas en être rapprochés au point de vue du mécanisme. Les phénomènes d'hydratation, on l'a vu, résultent de l'action sur les principes immédiats fondamentaux de l'eau, de sels et des ferments solubles ou diastases qui se trouvent dans toute cellule et qui peuvent agir en dehors d'elle. Les phénomènes de déshydratation ne paraissent se produire que dans les cellules mêmes, dans leur protoplasma organisé et vivant, et jamais en dehors d'elles. Ils ne semblent donc pas dépendre, du moins en général, de ferments solubles. Que l'on donne à un animal des sels ammoniacaux (citrate, oxalate, carbonate, etc., d'après les expériences très probantes de Drechsel, Holleworden, Salkowski et d'autres que nous rapporterons

([1]) Qu'on trouve dans les urines du chien.

([2]) Gréhant a trouvé ce gaz dans le sang, et je l'ai retiré du muscle séparé vivant de l'animal, et conservé à l'abri de la putréfaction.

([3]) On a dit que l'urée est remplacée, le plus souvent, par son produit d'hydratation, le carbonate d'ammoniaque, phénomène secondaire dû à ce que la plupart des ferments putréfactifs contiennent une diastase apte à hydrater l'urée et à la changer en carbonate d'ammoniaque.

plus loin, ces sels se transformeront en urée en grande proportion : 75 à 86 pour 100 de leur azote reparaîtront dans les urines sous cette forme. Le carbonate d'ammoniaque résultant de leur combustion s'est donc déshydraté dans l'économie, et changé en urée :



$$CO^3(AzH^4)^2 = COAz^2H^4 + 2H^2O.$$

Mais cette déshydratation ne s'est point faite sous l'action des ferments solubles. Pour le démontrer, Popoff a fait dans mon laboratoire les essais suivants : les sels ammoniacaux divers qui dans l'économie sont reconnus aptes à se changer en urée, sont mis à digérer à 35°-40° (avec toutes les précautions classiques d'antisepsie connues, et en solutions étendues) avec la pulpe du foie, de la rate, des reins, mélangés avec le sang. Au bout de quelques jours les liqueurs sont examinées; dans aucun cas, on ne constate la formation d'urée. Qu'au contraire dans des reins lavés par injection d'eau salée, on fasse lentement passer les mêmes solutions de sels ammoniacaux, l'urée se produira aussitôt. La déshydratation se passe donc ici dans les cellules mêmes du rein et grâce à leur activité propre; elle ne paraît pas due à des diastases solubles. Bunge a fait la même observation à propos de la production de l'acide hippurique : si l'on fait macérer de la pulpe de rein, avec du sang, dans une solution contenant à la fois du glycocolle et de l'acide benzoïque, il ne se fera pas d'acide hippurique, mais qu'on injecte cette solution dans le rein vivant qu'on vient d'arracher à un chien, et l'acide hippurique résultant de la déshydratation et de l'union de ses deux composants apparaîtra bientôt.

Les peptones dérivées de l'hydratation dans l'intestin des albuminoïdes alimentaires ne se retrouvent déjà plus dans les chylifères du mésentère même en pleine digestion (*Wassermann*). Dès leur passage à travers les cellules des ganglions mésentériques, elles ont été transformées en albumines par déshydratation inverse. Un mélange intime de glycérine et de savon injecté dans l'intestin d'un chien a déjà subi une déshydratation qui l'a transformé en corps gras neutre lorsqu'il arrive dans les vaisseaux lymphatiques (*Perewozuikoff*). Le glycogène apparaît *dans les cellules du foie*, s'y localise et y augmente rapidement sous l'influence d'une alimentation riche en glucose; nouveau phénomène de même ordre qu'on ne peut reproduire hors de l'économie, alors que les diastases de l'infusion de foie changent si facilement ce glycogène en glycose par une hydratation inverse. La production, chez l'animal, de l'acide hippurique et des corps analogues, celle des acides indoxyl- et scatoxylsulfuriques, sont autant de phénomènes de synthèse par déshydratation.

Toutes les complications moléculaires ne se produisent pas chez l'ani-

mal par ce mécanisme : ingère-t-on du glycocolle, il reparaît en partie dans les urines à l'état d'acide hydantoïque en absorbant les éléments de l'urée et perdant de l'ammoniaque :



$$C^2H^5AzO^2 + COAz^2H^4 = C^3H^6Az^2O^3 + AzH^3$$ [1]

Glycocolle. Urée. Ac. hydantoïque.

Donne-t-on à l'animal de la taurine, comme l'a fait Salkowski, elle se transforme partiellement en acide tauro-carbamique :

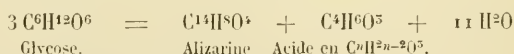


$$C^2H^7AzO^3S + COAz^2H^4 = C^3H^8Az^2O^4S + AzH^3$$

Taurine. Urée. Ac. taurocarbamique.

Tous, ou à peu près tous, les acides amidés s'emparent ainsi de l'urée en perdant de l'ammoniaque pendant qu'ils traversent l'organisme animal et donnent lieu à des synthèses semblables.

Les phénomènes de déshydratation se produisent d'une façon plus puissante encore chez les plantes. Ils constituent pour elles le grand procédé de complications moléculaires que nécessitent la structure et la reproduction des cellules. La glycose fabriquée dans la feuille insolée s'y transforme presque aussitôt, et sur place, en amidon soluble qui va se localiser dans la tige et dans la racine à l'état d'amidon insoluble ou de cellulose, grâce sans doute à des phénomènes successifs de polymérisation. C'est par le même mécanisme que se forment, pensons-nous, chez les végétaux, la série si variée des corps aromatiques, opinion que nous nous bornons à appuyer d'un exemple particulier grâce aux équations suivantes, destinées à nous faire comprendre :



$$3\,C^6H^{12}O^6 = C^{14}H^8O^4 + C^4H^6O^3 + 11\,H^2O$$

Glycose. Alizarine Acide en $C^nH^{2n-2}O^3$.

ou :



$$3\,C^6H^{12}O^6 + 2\,O = C^{14}H^8O^4 + C^4H^6O^5 + 11\,H^2O$$

Glycose. Alizarine. Ac. malique.

équations qui s'appuient sur cette observation que, dans la racine de garance, la glycose, l'alizarine, l'acide malique et les acides voisins se retrouvent dans les mêmes cellules [2].

Les phénomènes de déshydratation sont des actes de synthèse et l'on

(1) On remarquera que l'ammoniaque ainsi formée repasse dans l'économie à l'état de carbonate d'ammoniaque et d'urée par déshydratation.

(2) On peut citer peut-être comme exemple de déshydratations pouvant se faire au moyen d'un ferment sécrété par la cellule, la production d'une *substance semblable à la cellulose* observée par *J. Brown* dans ses cultures de *mère de vinaigre*. Il a quelquefois ainsi obtenu des masses glaireuses, douces au toucher, ayant l'ensemble des propriétés chimiques de la cellulose, et qui sont pleines d'une petite bactérie en bâtonnets de 2 μ de long à spores colorables par les couleurs d'aniline, le *bacterium xylinum*, qui, en présence des solutions de dextrose, de mannite, de lévulose, difficilement avec le sucre de canne ou l'amidon, paraît fabriquer de la cellulose (*Bull. Soc. chim.*, [3], t. I, p. 441).

peut dire de structure, d'organisation. Nous avons vu que la plupart des phénomènes contraires d'hydratations se produisent avec émission et perte de chaleur ; ceux de déshydratation sont donc endothermiques et doivent par conséquent emprunter leur énergie à des actions chimiques voisines. De là cette conclusion, vérifiée par l'observation, que l'animal ou la plante qui croît et construit ses cellules absorbe de l'énergie et par conséquent fait une dépense de matériaux nutritifs qui paraît, *a priori*, en disproportion avec le travail de structure qu'il accomplit. Mais ce travail de structure et de synthèse chimique, dont la déshydratation n'est qu'une phase, par ce fait qu'il est endothermique, ne saurait se produire que grâce à la destruction de matériaux combustibles étrangers à la substance qui se forme. L'on entrevoit ainsi comment il se fait que l'ensemble de la cellule doive contribuer à ces actes de déshydratation et de synthèse auxquels participent à la fois activement un certain nombre des matériaux chimiques, alors qu'au contraire, un ferment soluble, un agent qui n'a aucune énergie à fournir, suffit aux phénomènes inverses d'hydratation, presque toujours exothermiques.

PHÉNOMÈNES D'OXYDATION

Ce que nous avons dit des phénomènes d'hydratation nous conduit à observer que chez la plante, comme chez l'animal, les vrais phénomènes de vie aérobie caractérisés par l'intervention directe de l'oxygène extérieur, se produisent surtout grâce à la consommation des graisses et des hydrates de carbone, soit que ces composés arrivent directement à l'animal par l'alimentation, soit qu'ils proviennent de dédoublements principalement dus à l'hydratation de leurs matières albuminoïdes. Encore les hydrates de carbone semblent-ils commencer, comme nous le verrons, par perdre de l'acide carbonique et par se transformer en corps gras avant que de s'oxyder, et les corps gras eux-mêmes subissent-ils une saponification préalable.

De cette destruction par oxydation directe et rapide des réserves d'hydrates de carbone ou de corps gras, va résulter une quantité de chaleur ou d'énergie bien plus élevée que celle qui dérive des dédoublements par hydratation ([1]). Partout où la plante et l'animal vivent ainsi aérobiquement, la température s'élève, en effet, et devient à peu près indépendante de celle du milieu extérieur.

Chez le végétal, nous voyons dans les organes où se produit un actif mouvement vital de prolifération, de transformation, de germination, de bourgeonnement, la température s'élever proportionnellement à l'ab-

(1) On verra que les 7/8 environ de la chaleur animale sont dus à ces phénomènes d'oxydation.

sorption de l'oxygène en même temps que disparaissent les hydrates de carbone et les graisses. Analysons ce phénomène sur une cellule simple, celle de la levure de bière par exemple. Elle peut proliférer et se reproduire dans l'acide carbonique, à l'abri de l'air, tant qu'elle dispose d'une trace d'oxygène dissous dans le milieu où elle vit; mais bientôt, quand ce gaz est entièrement consommé, la prolifération cellulaire s'arrête. Qu'on fasse alors circuler dans la liqueur quelques bulles d'air, les cellules reprendront leur vigueur, elles recommenceront à se reproduire et à dédoubler rapidement le sucre en alcool et acide carbonique. Puis l'oxygène de nouveau consommé, ces cellules vieilliront, leur contour s'épaissira et la fermentation s'alanguira pour s'arrêter de nouveau. Telle est l'influence d'une trace d'oxygène. Elle sert à revivifier la cellule, qui retrouve dans les phénomènes de destruction anaérobie des matières où elle est plongée assez d'énergie disponible pour vivre et même se reproduire, mais sans que le petit végétal puisse passer à l'état supérieur d'organisme aérobie. Mais exagérons l'oxydation et fournissons ainsi de l'énergie disponible à haute tension : prenons, par exemple, ces cellules de levure anaérobies, ensemençons-les dans une liqueur placée dans un vase plat largement accessible à l'oxygène : dès lors, cette levure (et toutes les levures semblables) vont trouver dans l'air ambiant l'excitant nécessaire à une vie plus active. Elles ne dédoubleront plus le sucre en acide carbonique et alcool ; mais absorbé par la cellule en présence de l'oxygène ambiant en excès, le sucre s'oxydera et passera à l'état d'eau et d'acide carbonique; de là, production incessante de chaleur ou d'énergie supérieure à celle qui suffisait à la vie anaérobie de la cellule, et tout aussitôt utilisation de cette énergie pour transformer cette levure en organisme aérobie; elle deviendra dès lors *moisissure* qui poussera ses paquets rameux et bourgeonnants dont les milliers d'articles sans cesse en train de grandir et de se reproduire, représentent dans l'unité de temps, une reproduction du mycoderme presque vingtuple de celle de la levure et par conséquent une consommation d'énergie bien autrement grande que celle qui suffisait à la vie obscure de la levure anaérobie primitive.

Il en est de même des plantes et des animaux : partout où la chaleur s'élève sensiblement grâce à une rapide et directe consommation des réserves de corps gras, d'hydrocarbures ou d'hydrates de carbone, l'organisation, le fonctionnement vital et la prolifération cellulaire augmentent, l'animal ou le végétal utilisant cette énergie à de nouveaux travaux de synthèse chimique et de structure d'organes (1).

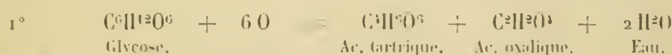
Nous avons vu les matières protéiques se transformer, par hydratation,

(1) C'est là une nouvelle preuve des rapports qui unissent l'organisation de la cellule à la structure de la molécule, et le fonctionnement de l'une au fonctionnement de l'autre.

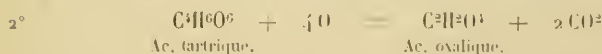
en urée, incombustible dans l'économie, acides gras et corps gras. Nous savons que c'est principalement sur ces derniers corps non azotés que s'exerce l'oxydation directe. Mais on aurait tort de penser que ces substances brûlent dans nos cellules comme dans la flamme d'une bougie, passant directement à l'état d'eau et d'acide carbonique. Rien ne saurait être direct et violent dans le milieu aqueux où se passent ces phénomènes et tout tend à y tempérer l'action chimique.

L'oxydation s'y fait *par degrés*. On rencontre, en effet, dans le sang, les tissus, les glandes, les excrétions, etc., les produits intermédiaires qui proviennent des oxydations graduées des sucres, hydrates de carbone ou acides gras ; et ces intermédiaires ne peuvent résulter que de la destruction des sucres en C^6 et C^{12} ou des acides gras en C^{16} ou C^{15}, car ces acides nouveaux qui n'ont par molécule que 3, 4 ou 5 atomes de carbone, ne sont pas contenus en quantités sensibles dans nos aliments. Tels sont les acides propionique, butyrique, valérique, oxalique, mésoxalique, succinique, etc.... Ce sont les termes successifs de l'oxydation des graisses et hydrates de carbone, termes dont nous ne retrouvons d'ailleurs jamais dans nos tissus et humeurs, que de faibles quantités, ces corps étant aptes eux-mêmes à se transformer, par une oxydation définitive, en eau et acide carbonique qu'éliminent les reins et le poumon.

Ces simplifications des produits complexes initiaux peuvent résulter elles-mêmes, soit d'une oxydation pure et simple, soit de dédoublements successifs et gradués dépendant de la nature de la cellule où se passe le phénomène. C'est ainsi que livrée à la levure de bière *vivant sans air*, la glycose se transforme en alcool et acide carbonique ; et que cet alcool est à son tour transformé, quand cette même cellule se développe à l'air, en acide carbonique et en eau. C'est ainsi que dans nos appareils inertes de laboratoire nous voyons les divers corps gras donner successivement, par oxydation, les termes de plus en plus simples des deux séries des acides gras et des acides bibasiques. De même, en liqueur alcaline, le sucre se transforme successivement, au cours de nos oxydations *in vitro*, en acides de plus en plus simples :



1° $C^6H^{12}O^6 + 6\,O = C^4H^6O^6 + C^2H^2O^4 + 2\,H^2O$
Glycose. — Ac. tartrique. — Ac. oxalique. — Eau.



2° $C^4H^6O^6 + 4\,O = C^2H^2O^4 + 2\,CO^2$
Ac. tartrique. — Ac. oxalique.



3° $C^2H^2O^4 + O = 2\,CO^2 + H^2O$
Ac. oxalique. — Ac. carbonique.

Grâce à un artifice, on a pu démontrer dans l'organisme la réalité de ces simplifications successives qui répondent à une suite d'oxydations. Le cymène $C^6H^4 \left< \begin{matrix} CH^3 \\ C^3H^7 \end{matrix} \right.$ donné aux animaux passe à l'état d'acide cum-

mique $C^6H^4 < {CO^2H \atop C^3H^7}$ qu'on retrouve dans les urines (*Zeigler*); l'acétoluide devient de l'acide *p-acétamidobenzoïque* $C^6H^4 < {CO^2H \atop AzH.C^2H^3O}$. Puis ces corps se simplifient encore en s'oxydant à leur tour. Ces dédoublements sont bien l'image de ce qui se passe dans nos organes.

Mais l'oxygène ainsi mis en action n'est jamais celui qui vient directement de l'air; il doit aussi *s'assimiler*, s'accumuler dans le sang et les tissus. Le phénomène est surtout sensible durant le repos et pendant le sommeil. On dirait qu'à cette période d'activité minimum, l'économie suffit en partie à son fonctionnement grâce aux seuls dédoublements par hydratations ou fermentations dont elle est le siège. Nous voyons dans le muscle, d'après les expériences de Sezelkow et de Chauveau, l'oxygène s'absorber et disparaître durant le repos pour se dépenser durant l'activité :

	CO^2 rejeté.	O absorbé.
Période de repos.	$4^{vol},97$	$12^{vol},29$
Marche ou travail excessif.	$13^{vol},69$	$12^{vol},11$

Il s'emmagasine donc dans le muscle au repos un volume d'oxygène près de trois fois plus grand que celui qui est nécessaire pour former l'acide carbonique que ce muscle émet pendant cette période d'inaction. Au contraire, pendant le travail, l'acide carbonique qui se produit quadruple sans qu'il y ait apport d'oxygène supérieur à celui que ce muscle consommait dans la période de repos.

D'après les expériences les plus probantes, c'est surtout dans les tissus, mais probablement à la périphérie des cellules bien plus que dans le sang lui-même, que se font les oxydations. Par quel mécanisme? L'oxygène de l'oxyhémoglobine peut-il être considéré comme étant dans une sorte d'état actif comparable à l'ozone? Est-il rendu actif grâce aux substances aldéhydiques ou glucosiques et à l'ensemble des produits très oxydables qui proviennent d'un premier dédoublement anaérobie des albuminoïdes? Existe-t-il des *ferments d'oxydation* qui se chargent d'oxyder les graisses et les hydrates de carbone?

Jacquet a démontré, en 1892, que le sang frais n'oxyde pour ainsi dire pas les corps les plus oxydables tels que l'aldéhyde salicylique, mais que cette oxydation se produit aussitôt activement dès qu'on ajoute au sang de l'extrait aqueux, fait à froid, de plusieurs organes (muscles, reins, etc.), même si ceux-ci ont été au préalable coagulés par le phénol ou congelés. En un mot ils paraissent céder à l'eau un véritable ferment d'oxydation. Jacquet a observé que ce ferment se dissout dans l'eau, que l'alcool le précipite et que la chaleur le détruit. Abelous et Biarnès (*déjà cités*) ont reproduit les observations de Jacquet, et déterminé les organes les plus riches en ferments d'oxydation.

A son tour G. Bertrand a séparé du latex de l'arbre à laque du Japon un ferment qu'il a depuis retrouvé dans un grand nombre de végétaux, et qui jouit de la propriété d'oxyder très rapidement les phénols bibasiques et en général les corps oxydables. On trouve la *laccase* ou plus généralement les *oxydases*, ou ferments oxydants, dans la plupart des organismes en voie de développement rapide [1]. Un ferment semblable existe dans le suc des racines de betterave, de dahlia, dans certains champignons : il a la propriété d'oxyder les tyrosines et probablement les corps analogues (*G. Bertrand; Bourquelot*) [2]. Enfin Cohnstein et Michaëlis viennent de signaler dans les globules rouges du sang un ferment spécial ayant la propriété d'oxyder activement les graisses probablement après que la lipase les a saponifiées.

PHÉNOMÈNES DE RÉDUCTION

Les phénomènes de réduction sont incessants dans les plantes. La fonction chlorophyllienne est essentiellement chargée de changer l'acide carbonique et l'eau en substances sucrées ou phénoliques combustibles; et les corps réducteurs énergiques ainsi produits sont aptes à réagir sur les nitrates pour reproduire avec eux des principes azotés quaternaires et des substances protéiques (p. 36).

Il n'est pas douteux que certaines cellules de l'économie animale puissent provoquer des phénomènes de réduction analogues. Mais on peut dire qu'ils sont presque toujours accompagnés dans ce cas de phénomènes corrélatifs d'oxydation qui leur fournissent l'énergie nécessaire. C'est ainsi qu'agit le ferment butyrique lorsqu'il fournit à la fois, aux dépens du glucose, des acides carbonique et butyrique et un corps essentiellement réducteur et combustible, l'*hydrogène*. Chez l'animal, on voit de même l'acide malique, par exemple, se réduire pour donner de l'acide succinique, en même temps que s'oxyder partiellement à l'état d'eau et d'acide carbonique. Nous trouvons dans nos sécrétions des produits putréfactifs réduits et oxydables, tels que les matières extractives et les leucomaïnes, à côté d'acides très oxygénés, d'acide carbonique et d'eau d'origine synthétique. Nous voyons dans le sang et les tissus l'indigo bleu passer à l'état d'indigo blanc, la bilirubine à l'état d'urobiline :



$$\underset{\text{Bilirubine.}}{C^{32}H^{36}Az^4O^6} + H^2O + H^2 = \underset{\text{Urobiline.}}{C^{32}H^{40}Az^4O^7}$$

(1) *Compt. rend. Acad. sc.*, t. CXX, p. 266; t. CXXI, p. 166 et 783; t. CXII, p. 1132. La laccase et les ferments semblables, ont la propriété d'oxyder facilement les diphénols et amido-phénols en position *ortho* et *para*, mais non *meta*.

(2) *Compt. rend. Acad. sc.*, t. CXXII, p. 1215. — *Ibid.* Bourquelot : *Ferment oxydant des champignons*, t. CXXXIII, p. 315.

en même temps qu'il se fait de l'urochrome, plus oxygéné, et de l'acide carbonique.

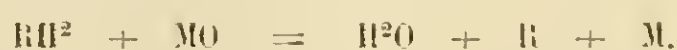
Ces faits sont-ils explicables par des mécanismes d'ordre physique ? Les tissus peuvent-ils être comparés à des piles électro-capillaires où l'hydrogène et l'oxygène naissants se développeraient à travers les membranes cellulaires grâce à l'action réciproque des matières actives du sang et des cellules? Faut-il rechercher les causes efficaces de ces phénomènes dans de pures réactions chimiques? Pour les expliquer Hoppe-Seyler admet, avec nous, qu'il y a chez l'animal un mode de vie sans air qu'il compare aux fermentations putrides. Il croit que ces fermentations ont toujours, ou presque toujours, pour résultat un dégagement d'hydrogène *à l'état naissant*. Cet hydrogène serait, d'après ce savant, l'élément essentiellement réducteur des corps oxydés de l'organisme. Il serait apte à se porter même sur l'oxygène libre et dans une molécule O^2, à s'emparer d'un atome d'oxygène pour former de l'eau, transformant ainsi l'autre atome en l'*oxygène naissant*. C'est par l'entremise de cet oxygène ainsi chargé d'énergie que se passeraient, suivant lui, les oxydations réciproques des réductions concomitantes provoquées par l'hydrogène actif.

Mais c'est là une pure théorie, et même en l'acceptant, il n'en resterait pas moins à expliquer par quel mécanisme et grâce à quelle énergie se produit l'hydrogène naissant des fermentations anaérobies [1].

Dans tous les cas le principe réducteur de la cellule est fixé dans le protoplasma vivant, il est colloïde, appartient à sa partie non dialysable, probablement à une matière protéique et se détruit en présence des acides étendus (*Bokorny*).

[1] J'en dirai à peu près autant de l'hypothèse de Lœw, qui attribue la puissance réductrice des protoplasmas vivants à des groupements aldéhydiques et amidés qu'ils contiendraient durant la vie, et qui passeraient après la mort à l'état de groupements isomériques alcooliques et amidés. Ce sont là de pures vues de l'esprit, une apparence d'explication scientifique.

M. de Rey-Pailhade a démontré qu'il existait dans les deux règnes une substance contenue surtout dans les jeunes cellules et tissus en train de proliférer (bourgeons, graines, muscles, etc.), qui jouit de la propriété de s'unir activement à froid au soufre libre, donnant ainsi de l'hydrogène sulfuré libre. Il faut donc, pense-t-il, que cette substance, qu'il a nommée *philothion*, contienne de l'hydrogène, pour ainsi dire naissant, qui pourrait être cause des réductions observées dans l'économie. Si nous représentons par R le philothion privé de cet hydrogène, RH^2 sera le philothion complet. Si MO est une substance organique oxygénée, on comprend que l'on puisse avoir :



$$RH^2 + MO = H^2O + R + M.$$

R devenu libre décomposerait l'eau pour donner de l'oxygène naissant apte à oxyder les tissus, et le philothion primitif RH^2 ainsi reproduit recommencerait le cycle de ces réactions. (Voir *Compt. rend.*, t. CVI, p. 1683; CVII, 43; CVIII, 356; et *Bull. Soc. chim.*, [3], t. CXI, p. 171). Ici encore il y a une part trop grande d'hypothèse, le philothion n'ayant pas été isolé et la décomposition de l'eau par ce corps n'ayant pas été établie expérimentalement.

SOIXANTE-QUATRIÈME LEÇON

ASSIMILATION ET DÉSASSIMILATION CHEZ L'ANIMAL.

La vie chimique de l'animal adulte se résume ainsi : *nutrition* au moyen des principes combustibles fabriqués par les végétaux ; *assimilation* de ces principes ; *destruction* des substances assimilées, et corrélativement *production d'énergie* grâce aux transformations exothermiques qui se forment dans les tissus en fonctionnement ; maintien du type primitif en vertu d'une assimilation nouvelle compensant exactement les pertes de substances et rétablissant la forme cellulaire initiale.

Nous avons étudié la *nutrition*, nous verrons plus loin comment on mesure l'*énergie* (chaleur, travail, reconstitution, etc.) qui répond à la destruction des réserves que l'animal accumule par son alimentation. Il nous reste, avant d'aller plus loin, à bien définir l'important phénomène de l'*assimilation*.

ASSIMILATION

Les principes immédiats extraits des plantes appartiennent aux mêmes familles que ceux qui forment les tissus des animaux. Ce sont toujours des corps amidés ou protéiques, des graisses, des hydrates de carbone, des sucres, des acides, des sels divers. Mais il faut remarquer que chaque espèce animale imprime à un grand nombre de ces principes des modifications très sensibles et en fait des matières nouvelles, semblables, mais non identiques, à celles fournies par les aliments, et définitivement propres aux usages spéciaux de l'organisation qui les a fait naître.

Si le travail d'*assimilation* est facile à démontrer, son mécanisme nous échappe presque entièrement. On doit seulement remarquer que les transformations assimilatrices ne portent pour ainsi dire que sur les parties annexes et secondaires de la molécule à assimiler. Elles n'affectent point les parties essentielles de l'édifice organique, celles auxquelles les principes immédiats doivent leurs caractères fondamentaux. Un exemple fera comprendre notre pensée : les *matières albuminoïdes* végétales ont des propriétés et une composition fort analogues à celles du blanc d'œuf. Mais les albumines et les caséines, les globulines, le gluten, etc., tout en se ressemblant beaucoup, sont différentes, on le verra, non seulement par leur composition chimique absolue, mais encore par les produits de leurs dédoublements, ou du moins par les proportions relatives de ces produits dérivés. L'albumine, la caséine

végétales, le gluten, la légumine, etc., ont les compositions centésimales suivantes :

	Albumine végétale (orge).	Globuline végétale (noix de Para).	Conglutine (amandes). —	Légumine (pois). —
Carbone	52,86	52,43	50,24	51,48
Hydrogène	7,33	7,12	6,81	7,02
Azote	15,75	18,10	18,37	16,77
Oxygène	22,98	21,80	24,13	24,33
Soufre	1,18	0,55	0,45	0,40
Cendres	3,6	1,58	2,66	3,58
contenant : P^2O^5 . . .	trace	0,82	1,28	3,10

Donc ces diverses substances protoplasmiques, tout en étant albuminoïdes, se distinguent les unes des autres par une teneur en carbone, hydrogène et surtout azote et soufre très sensiblement différente de l'une à l'autre. Elles se distinguent aussi par leurs propriétés chimiques ; ainsi suivant le végétal, et même suivant la cellule en chaque végétal, il apparaît telle ou telle matière albuminoïde, souvent même plusieurs variétés se mélangent dans une même cellule grâce aux transformations plus ou moins profondes que les réactions protoplasmatiques impriment à la matière albuminoïde primordiale, qui, produite dans la feuille, se complique ainsi ou se simplifie de diverses façons tout en gardant son type générique fondamental.

Le même travail se produit chez l'animal. Qu'on le nourrisse d'herbe, de grain, de pain, de légumes, de viande, etc., les diverses matières albuminoïdes qui composent ses aliments, se transforment en sérine, fibrinogène et globuline dans le sang, en musculine dans le muscle, en caséine dans la mamelle, en osséine dans l'os, en osséine, élastine et conjonctine dans le tissu conjonctif, etc. ; toutes ces substances diffèrent entre elles, suivant l'organe, de propriétés et de composition, et diffèrent aussi des substances végétales, des matières albuminoïdes originelles dont elles sont issues directement ou indirectement.

Suivant donc qu'elle se fixe dans l'œuf, le sang, le lait, les muscles, l'os, etc., la matière albuminoïde variable des aliments se modifie et *tout en gardant ses aptitudes générales, elle s'adapte aux fonctions de chaque espèce de cellule* grâce au travail d'assimilation dont nous parlons ; il est bien remarquable de voir ce travail de spécialisation se produire à peu près indifféremment aux dépens de l'une ou de l'autre des substances protéiques fournies à l'animal.

Ce phénomène de l'assimilation est donc très mystérieux. Toutefois nous pouvons observer que les modifications assimilatrices sont essentiellement superficielles : on dirait que le noyau albuminoïde restant constant, des parties secondaires disparaissent ou se surajoutent, comme il arrive notoirement pour les corps gras de l'économie qui.

tout en gardant toujours le radical glycérique générateur de ces éthers, varient par la nature des acides qui viennent s'unir à lui pour former les divers principes gras. Les choses se passent de même pour les lécithines et les matières colorantes qui diffèrent les unes des autres seulement par leurs parties annexes tout en gardant leur type général. Pour en revenir aux albuminoïdes, nous savons aujourd'hui que leurs caractères de solubilité ou d'insolubilité, si importants au point de vue des phénomènes de la vie, peuvent quelquefois tenir uniquement à la combinaison de traces de sels alcalins ou terreux, d'eau, de gaz, etc., à un même radical moléculaire invariable. C'est ainsi que le fibrinogène, albuminoïde soluble du sang, en s'unissant aux sels de chaux, donne la fibrine insoluble, que la caséine soluble donne le caséum. Ou bien ces albuminoïdes ne diffèrent entre eux que par la partie aromatique du noyau de leur molécule (p. 65), comme cela a lieu pour les collagènes comparés aux albumines et globulines, ou pour ces albumines elles-mêmes, lorsqu'au lieu d'être construites sur la tyrosine ordinaire en C^9 elles dérivent des tyrosines en C^8 ou C^7 que j'ai pu observer dans leurs dédoublements.

Ce que nous venons de dire des matières albuminoïdes s'applique de même aux substances auxquelles on a donné le nom d'hydrates de carbone. Nous trouvons dans les végétaux : des *amidons*, de l'*inuline*, des *glucoses*, de la *saccharose*, de l'*inosite*, de la *cellulose*, de la *mannite*, etc. Grâce au phénomène de l'assimilation, l'animal fait avec chacune de ces substances, du *glycogène* dans le foie, du *glucose* dans le chyle et le sang, de l'*inosite* et de l'*acide lactique* dans les muscles, de la *lactine* dans la glande mammaire, de la *tunicine* dans l'enveloppe des tuniciers.

Il en est aussi de même des graisses. Quelle que soit l'alimentation de l'animal, il fabriquera des corps gras différents dans chacun de ses tissus : dans les cellules adipeuses de la peau, des graisses riches en butyrine et oléine; dans le tissu cellulaire des cavités splanchniques, des mélanges d'oléine, de palmitine et de stéarine où cette dernière prédominera; dans la mamelle, des beurres formés surtout de butyrine, margarine et oléine; dans la tête du cachalot, du blanc de baleine, de la cire chez l'abeille, etc. Quelles que soient les graisses alimentaires, les corps gras du chyle après leur passage à travers les ganglions du mésentère, sont fort peu variables, mais ces graisses se différencient ensuite très sensiblement dans les divers organes.

Tel est le phénomène de l'assimilation ; il est en rapport évident avec la structure intime et la composition de chaque cellule, sorte de moule dans lequel se coule la matière nutritive, pourvu qu'elle ne diffère pas trop profondément de celle qui l'y attire.

Nous reviendrons avec détail sur le mécanisme et les résultats de l'assimilation à propos de chaque groupe de principes immédiats [1].

SIMPLIFICATIONS ET COMPLICATIONS MOLÉCULAIRES CHEZ L'ANIMAL

Cette sorte d'adaptation, cette modification des molécules qui les fait entrer pour ainsi dire dans le vide que la cellule produit en fonctionnant, est remplacée par une dislocation, un dédoublement complet de la molécule nutritive dans certains cas. Que l'animal ne reçoive plus ni graisses, ni principes amylacés, par exemple, il va fabriquer ces substances qui lui sont indispensables avec des matières plus complexes, en particulier avec les principes albuminoïdes. Ce phénomène nouveau est un processus non plus d'assimilation, mais de dislocation moléculaire complète, de destruction qui se produit avec ou sans l'aide de l'oxygène. Nous avons vu dans la précédente Leçon que, partant de substances complexes, l'animal procède généralement par des dédoublements successifs, grâce à deux mécanismes généraux qui dissocient méthodiquement et simplifient par degrés la molécule : l'hydratation et l'oxydation.

Toutefois l'animal, comme le végétal, peut être aussi le siège de transformations synthétiques. Un exemple nous en est donné par la formation de l'hémoglobine ou matière colorante du sang, que les plantes ne produisent pas, et qui est plus complexe que la plupart des albuminoïdes que nous recevons par notre alimentation, puisque cette hémoglobine possède un poids moléculaire au moins double de celui de l'albumine, et qu'elle est apte à se détripler, sous l'influence de l'eau aidée de la chaleur et des acides, en trois sortes de dérivés : une nouvelle matière albuminoïde, un pigment $C^{34}H^{34}Az^{4}FeO^{5}$ ferrugineux, lui-même très compliqué, et des acides gras.

Il est d'autres exemples de synthèses chez l'animal. Déjà Woehler, vers 1824, établissait que l'acide benzoïque qu'apportent les aliments se transforme dans l'économie en acide hippurique en s'unissant au glycocolle, l'un des produits des transformations régressives des albuminoïdes. De même l'acide oxybenzoïque est changé en acide salicylurique en traversant nos cellules. Le phénol, les crésols, l'indol et le scatol absorbés dans l'intestin, s'associent dans le sang ou les tissus à l'acide sulfurique, produit d'oxydation du soufre des albuminoïdes, et se retrouvent dans les urines à l'état de phénolsulfates, indoxylsulfates, etc.,

[1] L'assimilation n'est donc pas, comme on le dit souvent, un phénomène de sélection ou de choix que chaque tissu ou cellule ferait aux dépens des matériaux du sang qui apporterait toutes formées les substances convenables à chaque organe. Elle consiste en réalité en une transformation, que chaque cellule fait subir aux matières de la digestion d'où résulte un grand nombre de substances nouvelles qui ne se trouvent pas dans le sang ou dans le chyle.

de potassium. La taurine enfin, comme l'a montré Salkowski, lorsqu'on l'ajoute aux aliments, reparaît dans les urines à l'état d'acide uramido-iséthionique, en fixant directement dans l'économie les éléments de l'urée et perdant AzH^3. Mais l'on remarquera, contrairement à ce qui se passe pour les végétaux, que la plupart des substances ainsi formées par synthèse dans l'économie animale sont des produits de désintégration, et non des matériaux de réserve ou de reconstruction.

Dans la cellule animale vivante, assimilation, structure et désintégration, sont trois phénomènes réciproques et complémentaires : la cellule ne saurait fonctionner sans transformer en produits de désassimilation une partie de sa substance figurée ou de ses réserves. La matière ainsi modifiée est aussitôt remplacée par une molécule équivalente fournie par les plasmas alimentaires et que la force assimilatrice adapte aux besoins de la cellule ; et comme cette cellule est le siège d'une continuelle dépense qui fournit, suivant les cas, le travail et la chaleur, ou qui accumule le potentiel dans certaines substances chimiques très actives destinées à préparer ou diriger l'assimilation ou la reproduction, tout est tranformation et échange dans cet édifice cellulaire en apparence immuable de forme et de composition, l'assimilation suppléant sans cesse à la désintégration, la dépense de potentiel entretenant le fonctionnement interne et le travail extérieur.

En somme, l'animal reçoit et assimile des albuminoïdes, des graisses, des hydrates de carbone ; il excrète de l'acide carbonique, de l'eau, de l'urée, et consomme en même temps un volume d'oxygène à peu près égal à celui de l'acide carbonique qu'il expire. Il reçoit donc des aliments endothermiques et rejette des excréments chimiquement inertes.

DÉSASSIMILATION

Analysons maintenant le phénomène général de la désassimilation en partant des matières les plus complexes de l'économie, les albuminoïdes, substances fondamentales qui par leurs dédoublements peuvent fournir tous les autres matériaux de structure. 100 grammes d'albumine d'œuf contiennent en poids :

Carbone	52gr9
Hydrogène	7,2
Azote	15,6
Oxygène	22,1
Soufre	1,8

Pour 100 grammes d'albumine les poids ci-dessus de chacun de ses éléments constitutifs donnera en s'oxydant les quantités d'acide carbo-

nique, d'eau, d'urée et d'acide sulfurique suivantes :

Acide carbonique . . .	$165^{gr}4$	qui contient	$120^{gr}3$	d'*oxygène*.
Eau	41,4	—	36,8	—
Urée	39,0	—	10,4	—
Acide sulfurique . . .	4,5	—	2,9	—
			$170^{gr}4$	

Ainsi, en se désassimilant, 100 grammes d'albumine (contenant $22^{gr},1$ d'oxygène) donneront $165^{gr},4$ d'acide carbonique; $41^{gr},4$ d'eau; 39 grammes d'urée; $4^{gr},5$ d'acide sulfurique; tandis qu'ils absorberont $170^{gr},4 - 22^{gr},1 = 148^{gr},3$ d'oxygène emprunté à l'air. En même temps que disparaîtront ainsi 100 grammes d'albumine, l'économie bénéficiera de 486 Calories environ.

Tel sera le résultat brut, définitif, de la combustion de l'albumine dans nos tissus; mais en réalité, avant de disparaître à l'état d'acide carbonique, d'eau et d'urée, cette substance passe par une série de termes intermédiaires : osséine, chitine, épidermose, kératine, etc., autant d'albuminoïdes déjà appauvris en carbone, enrichis en azote et prêts à être désassimilés en se simplifiant à leur tour. L'hémoglobine donnera l'hématine du sang avec son dérivé la bilirubine de la bile, et les acides biliaires, la tyrosine, la leucine, le glycocolle, l'acide hippurique, la névrine, l'acide urique, la guanine, la carnine, la xanthine, la sarcine, l'adénine, d'autres leucomaïnes et les corps ternaires eux-mêmes. Toutes ces substances représentent des termes de passage entre l'albumine initiale propre à tout construire et à fournir partout de l'énergie, et l'acide carbonique, l'eau et l'urée, produits de désassimilation inertes impropres à tout fonctionnement. Les composés intermédiaires peuvent se trouver condensés dans tel tissu ou telle excrétion, mais quoique une faible proportion seulement échappe aux dédoublements et à l'oxydation définitive et se rencontre dans les produits rejetés par les poumons, la peau et surtout les reins, elle suffit pour témoigner du mécanisme par lequel la presque totalité de la molécule albuminoïde est passée de son état initial de matière complexe chargée d'énergie latente, à celui de détritus divers simplifiés et devenus impropres à la vie animale.

Parmi les substances de passage provenant de la désassimilation incomplète des albuminoïdes, peuvent se rencontrer quelques-unes de celles que l'animal reçoit d'ordinaire par ses aliments et dont il fait ses réserves : tels sont les corps gras, les hydrates de carbone, l'inosite, les lécithines, certains amides, etc. Ces produits intermédiaires ou de transition disparaissent à leur tour par une série d'oxydations de plus en plus avancées d'où résultent des acides de moins en moins complexes : acides stéarique, caproïque, valérique, succinique, lactique, oxalique,

carbonique, etc., ou bien les amides de ces acides : leucine, glycocolle, tyrosine, etc., amides qui, en dernière analyse, se dédoublent, comme le fait par exemple la leucine, en acides leucique, valérique et ammoniaque, et définitivement enfin en eau, acide carbonique, ammoniaque et urée.

Mais, quels que soient les termes de passage et la voie suivie au cours de ces transformations successives, pour 100 grammes d'albumine disparue à l'état définitif d'eau, d'acide carbonique et d'urée, l'animal disposera toujours de 486 Calories (ou de leur équivalent sous une autre forme de l'énergie) qu'il peut dépenser en travail intérieur de structure, à l'entretien de sa chaleur interne, au rayonnement extérieur, ou sous forme de travail mécanique.

Mode de désassimilation des divers éléments. — Le carbone est principalement éliminé par la peau et les poumons à l'état d'acide carbonique; un sixième environ du carbone albuminoïde est excrété à l'état d'urée, apte elle-même en s'hydratant dans certaines conditions à se dédoubler en acide carbonique et ammoniaque. Une minime proportion du carbone assimilé, 1/15[e] environ, passe à l'état de composés d'excrétion complexes : acide urique, xanthine, acides amidés, etc.

Une proportion notable de l'hydrogène est rejetée sous forme d'eau par la perspiration et l'urination; cette eau provient à la fois des boissons et des aliments, et aussi des combustions de l'économie. Une très minime quantité d'hydrogène s'échappe à l'état gazeux, soit qu'il provienne de quelques rares cellules où se passent des dédoublements analogues à la fermentation butyrique, soit qu'il résulte des fermentations intestinales.

L'oxygène s'élimine presque entièrement à l'état d'acide carbonique et d'eau. Si l'on fait abstraction de l'eau absorbée et éliminée en nature, la quantité d'oxygène contenue dans l'ensemble des excrétions d'un animal, d'un mammifère par exemple, dépasse de près d'un quart celle qui lui est fournie par la respiration. Un cinquième de la totalité de l'oxygène excrété provient des aliments; et cette considération, m'a permis d'établir dès 1884 que l'animal à sang chaud, qui paraît essentiellement aérobie, vit en partie suivant le mode anaérobie [1], en détruisant le sixième environ de ses principes sans accès sensible de l'oxygène extérieur. Les observations de M. Berthelot sur la production de chaleur chez les animaux par simples dédoublements ou isomérisations exothermiques viennent confirmer cette importante conclusion.

L'azote nous est fourni surtout par les substances protéiques. On en

[1] Voir la Leçon précédente.

trouve de 4 à 25 pour 100 dans la chair musculaire fraîche, les œufs, le lait, le pain, etc.; 100 parties de matières albuminoïdes contiennent elles-mêmes de 13 à 18 pour 100 d'azote. Il est éliminé principalement à l'état d'urée. Une faible proportion, 1/30 environ, est rejetée sous forme d'acide urique, xanthine, créatine, créatinine, acide hippurique, etc. L'élimination de l'azote à l'état d'acide urique prédomine au contraire chez certaines espèces animales (serpents, oiseaux, etc.). Chez d'autres, la guanine et même les composés de la série pyridique remplacent l'urée dans les excrétions.

Boussingault, puis Régnault et Reiset, Müller, Seegen et Nowak, Tacke, ont établi qu'une faible proportion d'azote gazeux s'éliminait par le poumon. Elle s'élève de 0^{gr},100 à 0^{gr},120 par jour et par kilogramme chez les lapins; 0^{gr},200 par kilogramme chez les chiens et les poules. C'est là une nouvelle preuve de la vie partiellement anaérobie des animaux supérieurs : nous avons, en effet, démontré dans nos études sur les fermentations bactériennes que les ferments anaérobies dégagent généralement une certaine quantité d'azote libre aux dépens des matières albuminoïdes qu'ils détruisent.

On a dit que le soufre se trouve dans toutes, ou presque toutes les matières albuminoïdes. 70 pour 100 du soufre de ces substances sont éliminés par les urines à l'état d'indoxylsulfate, phénolsulfate, etc., de potasse, ou simplement sous forme de sulfates alcalins et alcalino-terreux; une proportion correspondante d'alcalis, et particulièrement de potasse, est excrétée et perdue grâce à ce mécanisme.

Quant aux 25 ou 30 pour 100 de soufre qu'on ne retrouve pas dans les urines à l'état de sulfates ou de phénolsulfates, ils font partie, comme nous le verrons, de substances azotées complexes et s'éliminent sous une forme indéterminée (soufre dit incomplètement oxydé des urines, cystine, taurine, etc.). Enfin l'exfoliation continue de l'épiderme, la chute des cheveux et des poils, permet à l'économie de rejeter encore ainsi une petite quantité du soufre devenu inutilisable.

Du phosphore des lécithines, nucléines, nucléoalbumines, etc., 98 à 99 pour 100 sont excrétés à l'état de phosphates alcalins et terreux; le reste sort de l'économie sous forme organique imparfaitement oxydé.

Les autres matières minérales, le sel marin, les sels de chaux, de potasse, de magnésie, se rencontrent un peu partout dans nos aliments, nos boissons et, presque sous la même forme, dans nos excrétions. Ils jouent au passage, dans l'économie, un rôle important sur lequel nous reviendrons.

SOIXANTE-CINQUIÈME LEÇON

ORIGINE ET TRANSFORMATIONS DES DIVERS PRINCIPES IMMÉDIATS. SUBSTANCES PLASTIQUES ET MATIÈRES CALORIGÈNES.

Nous allons essayer maintenant de suivre chez l'animal les transformations des principes immédiats, et d'établir pour chacune des classes de ces principes leur origine et leurs dépendances réciproques.

Faisant ici abstraction des matières minérales, nous classerons les produits cellulaires animaux ou végétaux en : 1° *substances plastiques* essentielles, aptes à fournir à la cellule ses matériaux de construction, ses agents spécifiques ; ce sont les *substances protéiques* auxquelles il convient de joindre les sels minéraux plastiques (phosphates de potasse, de chaux, de magnésie, etc.) ; 2° *substances de calorification* ou *de réserve*, parmi lesquelles les plus importantes sont les *hydrates de carbone* ou corps analogues, et les *matières grasses* ; 3° *produits d'excrétion* qui résultent des dédoublements, oxydations, etc., des principes précédents et qui sont destinés à être éliminés, soit directement, soit après avoir subi des modifications dont l'économie tirera peu de profits.

Nous étudierons successivement ces trois groupes de substances.

SUBSTANCES PROTÉIQUES

Les animaux empruntent les substances protéiques dont ils ont besoin à leurs aliments : les herbivores directement au monde végétal, les carnivores indirectement.

On a vu p. 35 comment la plante réalise dans les cellules chlorophylliennes de la feuille la synthèse des matières albuminoïdes.

L'économie animale ne produit pas ces corps ; elle les assimile seulement, comme nous avons dit, mais non sans leur avoir fait subir au préalable, grâce à la digestion, une suite de dédoublements et de simplifications qui paraissent avoir pour but de séparer et mettre à la disposition de chaque cellule les divers membres de la molécule albuminoïde primitive, disjoints, mais prêts à se rassembler dans un ordre nouveau ou avec des modifications et additions diverses en passant ainsi indirectement d'une cellule à une autre cellule spécifique. Les produits de dédoublement des corps protéiques peuvent aussi se souder à des groupes spéciaux pour constituer de nouveaux corps très complexes (protagon, hémoglobines, nucléoalbumines, protéides, etc.), aptes à donner des albuminoïdes en se dédoublant à leur tour. Il peut en dériver enfin des substances qui restent encore protéiques, mais qui sont moins plastiques et

plus oxygénées que les albuminoïdes fondamentaux proprement dits; telles sont la chondrine, l'élastine, la conjonctine, etc. Peut-être cette transformation résulte-t-elle du remplacement d'une partie de la molécule protéique primitive par des radicaux plus pauvres en hydrogène, aromatiques, minéraux, etc.

Il est très probable que sous l'effet de certains ferments, de quelques poisons, des venins, des toxines et antitoxines, certaines albumines peuvent subir des changements moléculaires qui expliquent les désordres qui, dans les cas pathologiques les plus divers, peuvent se produire dans les organismes vivants, ou réciproquement les résistances de ces organismes à l'intoxication. Il est établi, en effet, que certains ferments sont certainement aptes à modifier les albuminoïdes, témoin la pepsine et la trypsine, ou bien ce ferment extrait par Danhardt de la glande mammaire qui changerait l'albumine en caséine; on sait aussi que bientôt après la piqûre des serpents venimeux, certaines matières colorantes que les plasmas ou les noyaux cellulaires fixent avidement pendant la vie normale, ne peuvent plus être désormais absorbées par eux. Dans tous les cas, nous considérons comme dénuée de toute preuve la théorie de Lœw, qui veut que durant la vie les substances protéiques aient une autre constitution qu'après la mort, l'*albumine vivante* contenant des groupements aldéhydiques amidés $AzH^2 - \underset{|}{CH} - \underset{\|}{C} - COH$ et l'*albumine morte* ne contenant plus que des groupes imidés isomériques $CH \lessdot \begin{matrix} AzH \\ \underset{\|}{C} \end{matrix} \gtrdot CH \cdot OH$.

Soit qu'elles donnent naissance à des substances protéiques plus oxydées et de poids moléculaire probablement moins élevé, telles que la chondrine, l'osséine, la kératine, etc. qui se conduisent déjà comme des corps en partie désassimilés; soit qu'elles passent par des états successifs d'hydratation qui les transforment en dérivés plus simples, les matières protéiques s'éliminent finalement sous forme d'urée, d'eau et d'acide carbonique; un quinzième seulement de leur azote se retrouve dans les urines à l'état de corps azotés intermédiaires : acide urique, acide hippurique, xanthine, créatine, etc.

Nous avons dit (p. 733) que nous pensons que la première phase de cette désassimilation se fait, dans la plupart des cellules, sans intervention d'oxygène, par voie de simple hydratation, d'où résultent comme produits directs l'urée, les graisses, et les hydrates de carbone. Mais nous ne croyons pas que la production de l'urée n'ait lieu que par ce mécanisme et nous admettons qu'une partie de cette urée peut provenir d'une suite d'oxydations dont les intermédiaires se retrouvent dans un grand nombre de produits d'excrétion. Dans tous les cas, il est certain, comme

nous le montrerons plus loin, que l'introduction dans l'économie de quelques-uns de ces dérivés d'oxydation azotés augmente la sécrétion de l'urée proportionnellement à l'azote supplémentaire qu'on introduit ainsi dans le courant circulatoire; preuve suffisante que cette urée ne saurait être exclusivement et directement produite par une simple hydratation des substances protéiques.

HYDRATES DE CARBONE. — SUCRES. — DEXTRINES ET CORPS ANALOGUES

Les hydrates de carbone existent dans l'économie animale sous deux formes principales : *glycogène* et *glycose*, le glycogène en dépôt surtout dans le foie et les muscles, la glycose circulant dans le sang. Il faut à ces deux substances adjoindre l'inosite des muscles.

Les hydrates de carbone ont une double origine, ils proviennent des sucres et amidons alimentaires et du dédoublement des substances protéiques dont nous nous nourrissons ou qui se désassimilent dans les tissus. Les hydrates de carbone contenus dans les aliments sont finalement transformés en glycose par l'action des sucs digestifs. Absorbée presque exclusivement par les branches intestinales de la veine porte, la glycose est entraînée vers le foie. Une partie le traverse, l'autre est retenue et fixée dans les cellules hépatiques sous forme de glycogène. Les choses se passent ainsi pendant l'absorption intestinale. Dans l'intervalle des repas, alors qu'il n'y a plus absorption de sucre, le glycogène hépatique s'hydratant se transforme en glycose et passe dans le sang pour compenser les pertes de cette humeur en sucre. Le sang s'appauvrit en effet en glycose dans les capillaires sanguins, soit que celui-ci soit détruit dans le sang lui-même, ce qui est peu probable; soit que ce sucre soit absorbé par les tissus ou plutôt consommé grâce à leur activité. On sait, en effet, que pendant la contraction musculaire le sucre du sang est abondamment détruit par le muscle auquel il fournit l'énergie nécessaire à son fonctionnement; on sait aussi que le muscle accumule en lui sous forme de glycogène, et pendant les périodes de repos, les hydrates de carbone qu'il utilisera pendant le travail.

Certains auteurs ont prétendu que la glycose formée dans le foie ne provient pas du glycogène contenu dans cet organe, mais dérive directement de la destruction des substances protéiques. Pour diverses raisons théoriques et expérimentales, nous croyons que ces vues sont trop absolues; nous admettons que le sucre du sang, en particulier, peut avoir une origine autre que la transformation du glycogène hépatique. Nous admettons aussi la formation du sucre du sang aux dépens de substances protéiques. Elle est démontrée par les faits suivants.

Lorsqu'on soumet des jours et des semaines, un animal à une alimen-

tation exclusivement protéique, débarrassée par coction à l'eau bouillante de la plus grande partie, sinon de la totalité, des hydrates de carbone d'ailleurs peu abondants dans la viande, on constate que la quantité de sucre du sang n'a pas diminué et que les tissus, en particulier le foie et les muscles, contiennent d'abondantes réserves de glycogène (*Cl. Bernard*). Naunyn a trouvé que le foie d'un chien nourri pendant 45 jours de viande maigre épuisée à l'eau bouillante donnait à l'analyse 3,5 pour 100 de glycogène. Von Mering, après avoir fait jeûner pendant 21 jours deux chiens du même poids, nourrit l'un d'eux pendant 4 jours avec de la fibrine de sang de bœuf. Ce chien ayant été sacrifié, il trouva dans son foie $16^{gr},3$ de glycogène, dans celui du chien témoin $0^{gr},48$.

Dans le diabète à forme grave l'élimination urinaire de la glycose n'est pas supprimée par une alimentation exclusivement carnée. Les quantités énormes de glycose ainsi éliminées pendant des semaines et des mois proviennent exclusivement des substances protéiques ingérées.

Enfin lorsqu'on fait ingérer à un chien de la phloridzine à raison de 1 gramme par jour et par kilogramme du poids du corps, on constate qu'il se produit une élimination abondante de sucre par les urines. En même temps les hydrates de carbone de l'organisme diminuent progressivement sans toutefois disparaître complètement. Si l'on continue à donner la phloridzine à l'animal on prolonge la glycosurie, et les quantités de sucre éliminées sont très supérieures aux réserves d'hydrates de carbone de l'organisme, comme on a pu s'en assurer par des expériences comparatives. Donc, dans ce cas encore, il y a eu dans l'organisme production de sucre aux dépens de substances protéiques [1].

La transformation des matières grasses en glycogène ou en sucre ne nous paraît pas avoir été nettement établie chez les animaux supérieurs. M. Couvreur, en étudiant les modifications du ver à soie, a vu qu'une énorme quantité de glycogène prend naissance chez cet animal au début de la période chrysalidaire alors qu'il ne prend plus de nourriture. Ce glycogène s'est donc développé aux dépens de la propre substance du ver à soie. Et comme en même temps que cette augmentation du glycogène on observe une diminution parallèle des graisses, il semble qu'on puisse raisonnablement conclure que ces hydrates de carbone dérivent de ces corps gras.

Dans ces derniers temps, R. Dubois, d'une part, dans ses études si intéressantes sur la physiologie de la marmotte, Chauveau, de l'autre, sont revenus sur cette production du glycogène par oxydation des graisses. Chauveau croit ce phénomène continu et normal dans l'économie et l'exprime par l'équation :

[1] A moins que l'on admette dans les cas de glycosurie d'origine phloridzique une transformation de la graisse en sucre.

$$2\,C^{57}H^{110}O^6 + 67\,O^2 = 16\,C^6H^{12}O^6 + 18\,CO^2 + 4\,H^2O$$

Stéarine. Glycose.

Il cherche à appuyer son opinion sur diverses preuves. Dans le sommeil hibernal de la marmotte, celle-ci perd complètement ses graisses sans épuiser jamais ses hydrates de carbone, alors que chez l'animal inanitié, la glycose et le glycogène finissent par disparaître complètement du sang lui-même. Il faut donc, dit le savant physiologiste, que la graisse ait fourni à cet entretien de la glycose et du glycogène [1]. D'autre part il est reconnu que la marmotte augmente quelquefois de poids durant les périodes de sommeil hibernal où elle n'émet pas d'excrétions, ce que Regnauld et Reiset, qui avaient observé le fait, ont expliqué en montrant que la marmotte émet en ce temps moins d'acide carbonique qu'elle n'absorbe d'oxygène; en un mot son *coefficient respiratoire* $\frac{CO^2}{O^2}$ est très inférieur à 1. Or, l'équation ci-dessus de la transformation des graisses en sucre donne, en effet, pour ce coefficient le chiffre 0,27. D'autre part l'homme en état de travail et en pleine digestion de graisses, dit Chauveau, loin d'abaisser son *coefficient respiratoire* à 0,70, s'il consommait ces graisses pour produire le travail, élève au contraire ce coefficient à 0,94, qui est le chiffre théorique lui-même répondant à la consommation de la glycose. Il faut donc que ce soit cette substance que consomme le muscle qui travaille. Quant à la destination des graisses, qui disparaissent en même temps mais qui, d'après ce coefficient respiratoire, ne s'oxydent pas directement durant le travail, elle ne peut être, dit Chauveau, que l'entretien de ces réserves d'hydrates de carbone ainsi continuement brûlées [2].

Versée sans discontinuité par le foie dans le sang, la glycose s'y dépense petit à petit. Cette disparition se fait dans trois conditions principales :

1° La glycose et le glycogène sont continuellement brûlés dans les muscles durant la contraction musculaire et transformés ainsi en eau, acide carbonique et, sans doute, en d'autres corps intermédiaires (acide lactique, acide oxalique, acide butyrique) avec production d'énergie disponible;

2° Une partie de la glycose est transformée par déshydratation, dans

[1] A la preuve principale, tirée du mode de vivre de la marmotte, relativement à l'origine des hydrates de carbone à partir des graisses, nous ferons deux objections. Remarquons d'une part que la marmotte s'éveille de temps à autre pour manger et rejeter ses excréments durant son sommeil hibernal. D'autre part, elle émet une assez grande quantité d'urine et d'urée indiquant une désassimilation importante de ses albuminoïdes pour une consommation assez minime d'oxygène. Or l'on sait que dans cette condition les substances protéiques donnent notoirement des hydrates de carbone comme produit de leur dédoublement anaérobie.

[2] Voir à ce sujet, CHAUVEAU et ses élèves. *Compt. rend. Acad. sciences*, t. CXXII, p. 1098, 1163, 1169, 1244.

le foie et les muscles, en glycogène qui s'y fixe pour disparaître plus tard à son tour sous d'autres influences (*Bernard*);

3° Enfin, une partie des hydrates de carbone, qu'ils soient reçus directement par l'alimentation ou produits par le dédoublement des albuminoïdes, est changée en graisses, durant l'état de repos.

Quoiqu'une partie de la glycose et du glycogène disparaisse par dédoublements fermentatifs, il est difficile de ne pas admettre qu'une autre partie ne s'oxyde pas directement. L'un des témoins de cette oxydation est l'acide-aldéhyde glycuronique $CHO\text{-}(CH \cdot OH)^4CO^2H$, provenant de l'oxydation de ce sucre $CHO(CH \cdot OH)^4CH^2(OH)$:



$$\underset{\text{Sucre.}}{C^6H^{12}O^6} + 2\,O = \underset{\text{Ac. glycuronique.}}{C^6H^{10}O^7} + H^2O$$

Cet acide glycuronique, que l'on rencontre souvent dans les urines, paraît provenir surtout des hydrates de carbone dérivés des albuminoïdes.

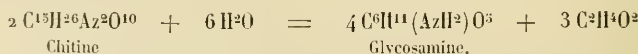
A côté de la glycose et du glycogène, qui sont de beaucoup les hydrates de carbone les plus répandus dans l'économie animale, il convient de signaler encore la dextrine, l'amidon, la cellulose, la chitine, etc.

La dextrine a été trouvée dans le sang, dans l'urine et dans les muscles de diabétiques. Le sucre de lait se rencontre à l'état de traces dans le lait des nourrices et en abondance dans le lait qu'elles sécrètent. Ces deux substances sont-elles des produits de transformation des hydrates de carbone alimentaires, ou peuvent-elles provenir directement des substances protéiques? Nous nous rangeons plus volontiers à cette seconde opinion.

L'amidon est fort rare dans les tissus animaux. Carter aurait trouvé de l'amidon dans la rate, le rein et le foie ; Rouget, dans les épithéliums, le placenta, l'amnios et les jeunes cellules épidermiques. On a cru le voir dans le jaune d'œuf. Dans un infusoire, l'*euglena viridis*, il existe de petits granules d'une substance de même composition que l'amidon, mais ne se colorant pas par l'iode : c'est le *paramylon*.

Ces amidons sont destinés à subir le même sort que le glycogène.

La cellulose, si répandue chez les végétaux, n'a été rencontrée que dans quelques animaux inférieurs, l'enveloppe cartilagineuse des *ascidies*, le manteau des *cynthées*, de la *phallusia mammillaris*, des *tuniciers*. A côté de la tunicine, citons la *chitine*, qui forme la charpente des élytres et téguments des insectes. On a dit que sous l'influence des acides elle s'hydrate en donnant de l'acide acétique et une base, la *glycosamine*:



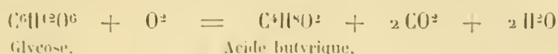
$$\underset{\text{Chitine}}{2\,C^{15}H^{26}Az^2O^{10}} + 6\,H^2O = \underset{\text{Glycosamine.}}{4\,C^6H^{11}(AzH^2)O^5} + 3\,C^2H^4O^2$$

La chitine est donc l'un des termes de passage des matières azotées les

plus complexes aux hydrates de carbone. Elle est originairement issue d'une substance albuminoïde analogue à la chondrine, qui se transforme successivement en acétylamidoglucose, en glucosamine, et enfin en glycose.

La matière *amyloïde* (p. 118) que l'on trouve dans les produits de dégénérescence qui portent ce nom, et la colloïdine des kystes colloïdes (p. 157), paraissent être aussi des corps intermédiaires entre les collagènes et les hydrates de carbone.

Soit que les hydrates de carbone apparaissent dans l'économie animale comme des produits de dédoublements et de transformations régressives des albuminoïdes, soit que l'alimentation les fournisse directement, ils sont destinés à disparaître par une combustion graduelle ou totale. Tantôt ils sont dédoublés en deux molécules d'acide lactique, comme dans les muscles pendant la fatigue, tantôt en alcool et acide carbonique, l'alcool se brûlant ensuite à son tour ou apparaissant en petite quantité dans quelques sécrétions telles que le lait, les urines ; tantôt ils sont transformés en acide carbonique, acide butyrique et eau :



$$\underset{\text{Glycose.}}{C^6H^{12}O^6} + O^2 = \underset{\text{Acide butyrique.}}{C^4H^8O^2} + 2\,CO^2 + 2\,H^2O$$

tantôt en acide butyrique, carbonique et hydrogène ; ou bien en acides tartrique, tartronique, acétique, formique, oxalique, etc., comme lorsque la glycose s'oxyde *in vitro* en milieu alcalin.

Rien n'autorise toutefois à penser que les acides non azotés de l'économie animale : acides lactique, butyrique, oxalique, succinique, etc., encore moins les acides gras, soient toujours des produits de l'oxydation des hydrates de carbone. Il est, en effet, démontré que ces acides et leurs isologues se forment dans la destruction des albuminoïdes par hydratation directe, comme au cours des fermentations anaérobies.

CORPS GRAS

Des matières grasses peuvent apparaître chez l'animal dans presque tous les tissus et toutes les cellules, surtout lorsqu'elles vieillissent ou dégénèrent ; mais les graisses normales se produisent particulièrement et régulièrement, et se mettent en réserve, dans le tissu adipeux qui chez l'animal représente la trentième partie environ du poids du corps.

Chez les animaux, les graisses ont plusieurs origines : l'animal assimile les corps gras de ses aliments ; il transforme en graisse les hydrates de carbone qu'on lui fournit ; il retire une partie de ses graisses de la destruction des albuminoïdes.

a. L'animal assimile les corps gras de ses aliments. — Les matières grasses des aliments, absorbées par la muqueuse de l'intestin grêle,

modifiées en partie dans les ganglions mésentériques et déversées dans le torrent circulatoire par les vaisseaux lymphatiques, se fixent dans les divers tissus et particulièrement dans le tissu conjonctif non sans y être sensiblement modifiées.

On a essayé d'établir sur des preuves expérimentales l'origine alimentaire d'une portion des graisses de réserve. Hofmann soumit un chien au jeûne jusqu'à disparition totale ou presque totale des graisses de ses tissus; puis il lui fit consommer une alimentation très riche en matières grasses et très pauvres en substances protéiques. En sacrifiant l'animal, il trouva dans ses tissus une quantité très notable de graisses, trop grande pour avoir pu dériver de la quantité minime de substances protéiques ingérées en même temps.

Voici une autre preuve. Après avoir dégraissé autant que possible un chien par le jeûne, Munk lui donne une alimentation très riche en huile de colza; cette huile contient d'une part un acide particulier, l'acide érucique ($C^{22}H^{42}O^2$), de l'autre, beaucoup d'acide oléique et peu d'acide palmitique et stéarique. L'animal étant sacrifié, on trouva dans ses tissus l'acide érucique qui n'y existe pas normalement, et une graisse beaucoup plus fluide que la graisse normale du chien, contenant beaucoup plus d'acide oléique que la graisse de cet animal.

Lebedeff en nourrissant deux chiens, l'un avec de l'huile de lin, l'autre avec du suif de mouton, constata que la graisse du premier était encore fluide à 0°, tandis que la graisse du second ne fondait qu'à 50°.

Ces faits montrent très nettement l'influence de la nature des graisses alimentataires sur les graisses des tissus.

Mais inversement l'organisme animal possède la propriété de modifier dans une certaine mesure les graisses de ses aliments et de fabriquer les graisses normales de ses tissus. Le mouton gras met en réserve dans son tissu cellulaire une graisse peu fusible, très riche en stéarine, très pauvre en oléine; dans sa queue une graisse très riche en oléine et butyrine. Le cheval fabrique une graisse très fusible, riche en oléine, pauvre en stéarine. L'un et l'autre avec la même nourriture.

En résumé les animaux peuvent fixer dans leurs tissus les matières grasses contenues dans leurs aliments, sans les transformer ou après les avoir modifiées. La nature du corps gras déposé dans les tissus dépend beaucoup de l'espèce animale, un peu de la nature des corps gras ingérés, enfin des organes mêmes où ils se fixent.

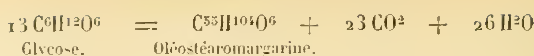
b. L'animal transforme en graisse une partie des hydrates de carbone qu'on lui fournit. — Il y a longtemps que Huber de Genève fit remarquer que le sucre suffit aux abeilles pour faire leur cire. Dumas et W. Milne-Edwards établirent définitivement que ces insectes, nourris seulement de sucre, produisent une quantité de cire triple de celle qui,

au début de l'expérience, est contenue dans leur organisme. Persoz et Boussingault démontrèrent, sur les oies et les porcs, que des aliments riches surtout en matériaux amylacés, tels que les pommes de terre, produisent chez ces animaux une quantité de graisse très supérieure à celle qui préexistait dans leur alimentation. Il faut donc que l'excès au moins se soit formée aux dépens des hydrates de carbone ou des albuminoïdes. D'autre part Gilbert et Lawes ont établi que les animaux de ferme ne s'engraissent pas, ou mal, si on ne leur fournit que des corps azotés; qu'on ajoute au contraire à leur alimentation des hydrates de carbone, et ces mêmes animaux se chargeront aussitôt de graisse. Enfin Henneberg et Stohmann ont prouvé par de nombreuses observations sur les bœufs que ces ruminants, nourris de foin et de paille, digèrent à peu près la moitié de la cellulose qu'ils ingèrent, et qu'on retrouve dans leurs organes sous forme de corps gras. Chaniewsky, dans ses expériences plus récentes sur les oies, a montré que 70 à 85 pour 100 de la graisse de ces animaux provient des hydrates de carbone de leurs aliments. Enfin Fürstenberg a établi que le régime le plus approprié à l'engraissement est celui qui pour une partie d'albuminoïdes contient 3 parties d'hydrates de carbone.

Les expériences suivantes établissent avec la plus grande netteté qu'une partie des graisses dérive des sucres et amidons. Tscherwinsky prend 2 petits porcs de 10 semaines de même portée et de même poids et sacrifie l'un pour connaître la quantité de graisses et de substances protéiques de ses tissus. L'autre est nourri pendant 4 mois avec de l'orge : on connaît la quantité ingérée d'orge et sa teneur en matières grasses et en substances protéiques. L'animal étant sacrifié on détermine sa teneur en substances grasses et protéiques. Or, en supposant que toute la graisse contenue dans l'orge ait été fixée dans les tissus de l'animal, en admettant que toutes les substances protéiques contenues dans l'orge consommée aient été fixées à l'état de substances protéiques ou de matières grasses, il restait encore plus de 5 kilogrammes de graisses dont l'origine n'était pas justifiée; ces 5 kilos de graisses ne pouvaient provenir que des hydrates de carbone de l'alimentation.

Des expériences reposant sur d'autres méthodes ont été faites par Meissl et Strohmer sur le porc adulte, par Rubner sur le chien. Elles conduisent aux mêmes conclusions.

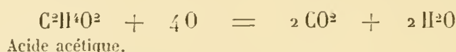
On sait que dans le fruit de l'olivier la mannite se transforme en corps gras par perte d'eau et d'acide carbonique. Un mécanisme fort analogue préside chez les animaux à la production des graisses aux dépens des hydrates de carbone, soit que ceux-ci s'oxydent partiellement en perdant de l'eau et de l'acide carbonique, soit qu'ils se dédoublent directement comme l'indique l'équation :



$$13\,C^6H^{12}O^6 = C^{55}H^{104}O^6 + 23\,CO^2 + 26\,H^2O$$

Glycose. Oléostéaromargarine.

Sous l'action des ferments saponificateurs les graisses se dédoublent bientôt en glycérine et acides gras et les acides ainsi produits se détruisent à leur tour dès qu'ils entrent, dans le sang, en combinaison avec les alcalis :



$$C^2H^4O^2 + 4\,O = 2\,CO^2 + 2\,H^2O$$

Acide acétique.

Il est certain d'ailleurs que les corps gras et les acides gras peuvent se produire aux dépens du sucre pur, et à l'abri de toute intervention de l'oxygène. C'est ce qu'établit l'examen du produit de la vie des cellules de la plupart des ferments et levures qui s'organisent à l'abri de l'air; en particulier lors de la fermentation vineuse des sucres, les levures de vin forment des graisses aux dépens des glycoses et sécrètent même de la glycérine libre en excès.

Chez les animaux supérieurs, les sucres peuvent se détruire suivant un mode spécial à chaque sorte de cellule, comme ils se dédoublent différemment dans les protoplasma de chacun des ferments spécifiques.

c. *L'animal emprunte une partie de ses graisses à la désassimilation des substances protéiques.* — Hofmann a démontré très nettement cette vérité chez des invertébrés. Il recueille des œufs de *muscida vomitoria*, et dose la quantité de matières grasses qu'ils contiennent ; puis il dépose des œufs semblables sur du sang dont la teneur en graisses a été déterminée. Les larves se développent, et leurs graisses sont ensuite dosées. La quantité de substances grasses de nouvelle formation est telle que leur apparition ne saurait être expliquée que par la transformation des principes protéiques du sang en matières grasses.

On ne saurait du reste mettre en doute la remarque presque vulgaire qu'une alimentation riche en viande contribue à l'engraissement. Subottin et Kemmerich, en soumettant des chiennes au régime de la viande pure, ont montré qu'elles continuaient à produire abondamment du lait et du beurre, et même que celui-ci diminuait dès qu'on remplaçait la viande par des hydrates de carbone. Tscherinoff a fait engraisser des poulets en les gavant avec des albuminoïdes préalablement épuisés de graisse par l'éther. Enfin, Pettenkoffer et Voit ont établi que lorsque, le poids des hydrates de carbone de l'alimentation restant constants, on fait croître la quantité d'albuminoïdes ingérés par le carnivore, la graisse fixée croît proportionnellement :

Hydrates de carbone ingérés.	Viande fournie à l'organisme.	Graisse fixée.
379 grammes.	211 grammes.	24 grammes.
379 —	608 —	55 —
379 —	1469 —	112 —

Lorsqu'on fait absorber du phosphore à un animal on constate que, l'alimentation n'étant pas changée, la quantité d'azote éliminée chaque jour augmente considérablement (indice d'une augmentation considérable de la destruction des substances protéiques) en même temps que se déposent des graisses abondantes dans les tissus. Ces graisses proviennent des substances protéiques.

Les albuminoïdes peuvent donc subir dans nos tissus la transformation en graisses. Elle se fait sans intervention de l'oxygène, à peu près comme cela a lieu pour les cellules du testicule après l'opération du bistournage. L'organe ne recevant plus de sang, finit dès lors par subir la dégénérescence graisseuse qui l'envahit tout entier ([1]).

La production des corps gras aux dépens des albuminoïdes chez les grands animaux a été indirectement établie par Boussingault, puis par Pettenkoffer et Voit. Ils ont prouvé que chez l'animal qu'on engraisse, tandis que la presque totalité de l'azote ingéré se retrouve dans les urines et les fèces, on n'obtient pas la totalité du carbone absorbé en ajoutant celui qui existe dans ces deux excrétions à celui de l'acide carbonique expiré et perspiré. Il faut donc qu'une partie de ce carbone se fixe dans l'économie à l'état de graisse que l'on voit, en effet, apparaître et augmenter dans les divers tissus.

Nous avons donné, p. 733, les raisons qui nous font admettre qu'une partie de ces principes gras peut se former dans les tissus aux dépens des albuminoïdes, grâce à une simple hydratation qui disloque ces dernières substances en principes gras, sucres, urée (ou autres matières azotées) et acide carbonique. Ce phénomène se passe certainement dans les muscles et les autres organes lorsqu'il n'y pénètre pas une quantité suffisante d'oxygène. Cette transformation des albuminoïdes en graisses arrive à son maximum si l'on introduit dans l'économie certains poisons qui, tels que le phosphore, l'arsenic, etc., s'opposent à l'oxydation des tissus. Ceux-ci subissent dès lors, avec une très grande rapidité, la dégénérescence adipeuse.

Les corps gras disparaissent de l'économie par oxydation après avoir subi, en présence du ferment saponificateur du sang ou *lipase*, un dédoublement en glycérine et acides gras : ces derniers s'unissent à l'alcali du plasma sanguin. Ces sels du sang à acides gras sont ensuite oxydés suivant la loi de Wœhler, surtout en présence du ferment oxydant des globules rouges de Cohnstein et Michaelis. D'après Chauveau et R. Du-

([1]) Nous avons montré avec M. Etard, que dans la fermentation bactérienne, les graisses animales disparaissent aussi bien que les substances protéiques, et que les corps gras naturels sont remplacés par de l'acide palmitique privé de tout autre acide gras, et formé aux dépens des matières albuminoïdes. Les cellules des bactéries de la fermentation anaérobie ont donc cette propriété de transformer la viande en acides gras, mais non en graisses.

bois, une partie des graisses passerait à l'état d'hydrates de carbone dans certains cas. Nous avons exposé cette hypothèse p. 756.

NUCLÉINES; PROTAGONS; LÉCITHINES

Quoique les nucléines proviennent par un premier dédoublement des nucléoalbumines, nous pouvons les considérer comme des substances plastiques puisqu'elles se rencontrent dans les noyaux de cellules, la tête des spermatozoïdes, etc.

Les jeunes cellules de l'économie renferment toujours dans leur protoplasma des substances appartenant au groupe des nucléoalbumines. On sait que sous l'influence de divers agents ces protéides peuvent se décomposer en substances protéiques d'une part, et nucléines de l'autre. Il semble que ces dernières existent surtout dans les noyaux cellulaires. Les nucléines peuvent elles-mêmes être dédoublées en substances protéiques et acides nucléiniques ou *nucléines de Miescher*.

Enfin les acides nucléiniques donnent à leur tour parmi leurs produits de décomposition les bases de la série xanthique (xanthine, sarcine, guanine, adénine, etc.).

Il suit de là que les nucléoalbumines de l'économie ou bien proviennent de celles qui sont absorbées en nature par l'alimentation végétale ou animale (ce qui est peu probable puisque les sucs digestifs les dissocient en nucléines et albuminoïdes qui se peptonisent); ou plutôt, qu'elles se forment dans l'économie, de même que les autres protéides, par l'union d'albumines spéciales avec les acides nucléiniques dérivés eux-mêmes de produits de désassimilation commençante des bases xanthiques unis à l'acide phosphoglycérique. On sait que les bases xanthiques sont elles-mêmes reliées aux uréides dont nous déterminerons plus loin l'origine.

Il en est de même du protagon et des lécithines, substances constitutives du tissu nerveux, mais qui se retrouvent dans beaucoup de cellules, en particulier dans les globules rouges et blancs du sang. Comme les nucléoalbumines les protagons se dédoublent en albumines, lécithines phosphorées et acides gras divers (Voir p. 161). Ces protagons paraissent avoir une origine analogue aux nucléoalbumines; mais ici le noyau xanthique est remplacé par un noyau névrinique ou bétaïnique emprunté à un autre mode de dédoublement de la molécule albuminoïde, dédoublement que nous avons analysé en parlant de ces substances (p. 161 et 164).

SOIXANTE-SIXIÈME LEÇON

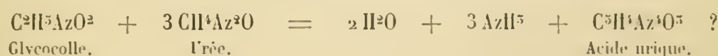
ORIGINE ET TRANSFORMATIONS DES DIVERS PRINCIPES IMMÉDIATS (*suite*). PRODUITS D'EXCRÉTION.

Nous en avons fini avec les principes plastiques de l'économie aussi bien qu'avec ceux qui en dérivent directement ou que l'alimentation nous apporte, principes constitutifs des protoplasmas ou produits directs et primitifs des dédoublements albuminoïdes, tels que graisses, sucres, lécithines, etc., chargés encore d'énergie virtuelle. Examinons maintenant les matériaux de désassimilation qui en proviennent le plus souvent par dédoublements et oxydations, et essayons de déterminer pour chacun d'eux leur origine et leurs transformations successives.

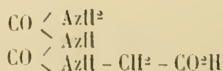
Nous commencerons par les produits azotés dérivés des albuminoïdes.

CORPS DES SÉRIES URIQUE ET XANTHIQUE

Corps uriques. — On ne sait pas exactement comment et où se forme l'acide urique. Provient-il, ainsi qu'on l'a cru longtemps, d'une oxydation directe des albuminoïdes? Ou bien, ceux-ci donnent-ils d'abord par dédoublements successifs du glycocolle, de l'urée ou de l'ammoniaque, de l'acide carbonique et des acides gras, corps qui s'uniraient ensuite sous l'influence de ferments, ou de cellules spéciales, pour refaire de l'acide urique comme dans la synthèse d'Horbaczewski :



L'acide urique se produit-il, comme le pense Latham, par la rencontre de deux molécules d'urée qui s'uniraient d'abord au glycocolle en perdant $2AzH^3$ pour donner la substance hypothétique

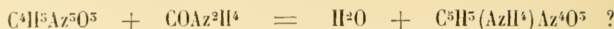


qui, par déshydratation interne, produirait une sorte d'hydantoïne



laquelle à travers les reins se transformerait en urate d'ammoniaque,

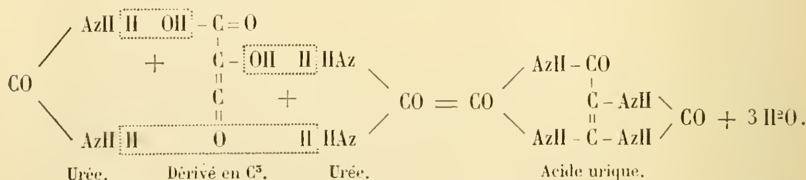
en s'unissant à l'urée et perdant de l'eau :



$$C^4H^5Az^3O^3 + COAz^2H^4 = H^2O + C^5H^3(AzH^4)Az^4O^3 \ ?$$

Ce sont là des hypothèses. Toujours est-il que chez les oiseaux, les carbonates, formiates et acétates d'ammoniaque, ainsi que l'urée ingérés, augmentent la sécrétion d'acide urique (*Schrœder*; *Meyer*; *Jaffé*) et que chez ces mêmes animaux, l'ingestion de la leucine, du glycocolle, de l'asparagine, etc., substances qui se changent en urée chez les mammifères, accroissent chez eux la sécrétion de l'acide urique, ce qui donne le plus de vraisemblance à la seconde hypothèse.

Il nous paraît que l'acide urique dérive de la rencontre, dans l'économie, d'un groupement ou squelette à trois atomes de carbone, tel que serait (OH)CO-CO-CH ou (OH)CO-C(OH)-CO provenant de la combustion incomplète de la glycérine, de la glycose, ou de l'acide lactique, groupement qui viendrait s'unir à deux molécules d'urée. L'équation suivante, où nous avons représenté entourée d'un pointillé l'eau qui se forme par la réaction mutuelle des corps en présence, fera comprendre notre pensée :



Les expériences de Minkowski que nous allons rapporter et les synthèses de Horbaczewski semblent donner raison à notre hypothèse.

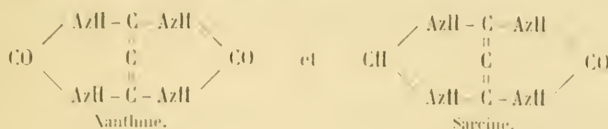
Garod avait pensé que l'acide urique se forme dans les reins. Les recherches de Zalesky, de V. Schröder et de Minkowski ont prouvé qu'il n'en était pas ainsi, tout au moins pour la totalité de l'acide urique produit par l'organisme : Zalesky extirpe les reins chez le serpent, V. Schröder les enlève chez l'oiseau, et l'un et l'autre constatent une accumulation d'acide urique dans le sang et dans les tissus.

Il semblerait plutôt que le foie est le lieu de formation de cet acide. V. Schröder a montré que du sang qu'on fait passer à travers le foie encore vivant qu'on vient d'enlever à un animal se charge d'acide urique. Minkowski est parvenu à enlever le foie à des oies qui sont restées vivantes 10 à 20 heures encore après l'opération. Leur sécrétion urinaire ne contenait plus que 2 à 3 pour 100 d'acide urique alors qu'avant l'ablation de l'organe il y en avait 50 à 60 pour 100. Par contre l'ammoniaque augmentait dans l'excrétion rénale : son *tant pour cent* passait de 9 à 18, proportion normale avant l'opération, à 50 ou 60 pour 100,

en même temps l'acide lactique augmentait dans les excrétions. Aussi Minkowski admet-il que l'acide urique chez les oiseaux se produit dans le foie grâce à l'union de l'acide lactique à l'urée (répondant à l'ammoniaque), synthèse qui a été réalisée depuis par Horbaczewski.

On n'a pas de faits expérimentaux permettant d'étendre cette conclusion aux mammifères; mais on sait que dans la cirrhose hépatique et dans l'atrophie aiguë du foie, affections dans lesquelles le foie est supprimé fonctionnellement d'une façon plus ou moins complète, l'ammoniaque et l'acide lactique sont particulièrement abondants dans les urines.

Corps xanthiques. — Nous avons exposé ailleurs les raisons qui nous font attribuer à la xanthine et à la sarcine, ne différant de l'acide urique que par un et deux atomes d'oxygène, les constitutions



Xanthine. Sarcine.

formules qui montrent bien l'analogie, mais aussi les différences, de leur constitution avec celle de l'acide urique. Nous ne croyons pas (et l'expérience directe nous donne raison) qu'on puisse faire dériver l'acide urique de l'oxydation de la xanthine ou de la sarcine si rapprochées cependant de lui par leur composition et leur structure.

On a dit, en parlant de la série urique, comment par une série d'hydratations et d'oxydations successives, l'acide urique s'élimine à l'état d'urée, d'acides oxalique, carbonique et eau : on peut même rencontrer dans certaines cellules les produits intermédiaires de cette décomposition : l'alloxane, l'allantoïne, l'acide oxalurique, etc.

D'après les recherches de Kossel et les miennes, les corps de la série xanthique (xanthine, sarcine, guanine, adénine et analogues) se trouvent dans presque tous les tissus, dans presque tous les liquides, dans toutes les glandes, ainsi que dans beaucoup de cellules végétales, mais toujours en très minime proportion. Ces matières constitueraient, d'après Kossel, des produits de désassimilation non pas des albuminoïdes proprement dits, mais des nucléines et plus particulièrement des acides nucléiniques comme on le rappelait plus haut. Dans tous les cas, leurs dérivés par dédoublement et oxydation sont les mêmes que ceux de la série urique : urée, acides oxalurique, mésoxalique, oxalique, acide carbonique et eau. Des travaux récents d'Horbaczewski viennent de confirmer ce point de vue. Il admet que l'acide urique doit principalement son origine à la nucléine des globules blancs. Cette nucléine soumise à un commencement de putréfaction avec l'eau donne une substance

qu'il n'a pas isolée, mais qui, par l'ébullition, laisse de la xanthine, et par oxydation fournit de l'acide urique [1].

PIGMENTS BILIAIRES ET URINAIRES

La *bilirubine* résulte du dédoublement, avec oxydation, de la matière colorante du sang en passant par l'hématine qui, elle-même, nous l'avons vu, dérive d'un dédoublement de l'hémoglobine en albumine, hématine, et acides gras. La bilirubine est reliée à l'hématine par l'équation :



$$C^{34}H^{34}Az^4FeO^5 + 3H^2O + O = C^{32}H^{36}Az^4O^6 + FeO + C^2H^4O^2$$

Hématine. Bilirubine.

La plus grande partie de la bilirubine est évacuée avec les matières fécales. Une autre passe dans l'intestin à l'état d'hydrobilirubine $C^{32}H^{40}Az^4O^7$, qui, partiellement résorbée, s'oxyde dans le sang et va colorer les urines.

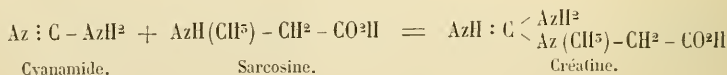
Il en est de même, avons-nous vu, des dérivés de l'indol et du scatol (indogène, indigotine, urrhodine, etc.), qui, formés aussi dans l'intestin grâce à la putréfaction des résidus albuminoïdes, sont absorbés et éliminés ensuite par les urines après s'être simplement copulés avec l'acide sulfurique provenant de l'oxydation du soufre des albuminoïdes.

Nous avons vu (p. 561 et 602) les rapports de la matière colorante principale des urines, l'*urochrome*, et de l'urobiline elle-même, avec la bilirubine.

L'origine de ces substances colorantes est donc bien connue, elles dérivent de l'hématine et de l'hémoglobine. Quant à leur sort, elles sont éliminées en nature avec les matières fécales et les urines.

LEUCOMAÏNES CRÉATINIQUES ET AUTRES BASES

On sait que Volhardt a fait la synthèse de la créatine au moyen de la cyanamide et de la sarcosine ou méthylglycocolle :



$$Az \vdots C - AzH^2 + AzH(CH^3) - CH^2 - CO^2H = AzH : C \begin{cases} AzH^2 \\ Az(CH^3) - CH^2 - CO^2H \end{cases}$$

Cyanamide. Sarcosine. Créatine.

La cyanamide est elle-même un anhydride de l'urée :



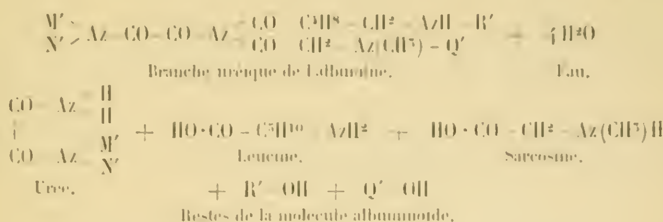
$$\boxed{H^2}Az - C\boxed{O} - AzH^2 = H^2O + Az \vdots C - AzH^2$$

Urée. Cyanamide.

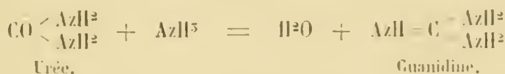
Quant à la sarcosine ou méthylglycocolle on comprend qu'elle puisse

[1] *Monats. f. Chem.*, 1891.

se produire dans l'économie, comme le glycocolle (ou acide amino-acétique), par la dislocation avec hydratation des groupes fondamentaux que nous avons vu entrer dans la constitution de l'albumine (p. 64).

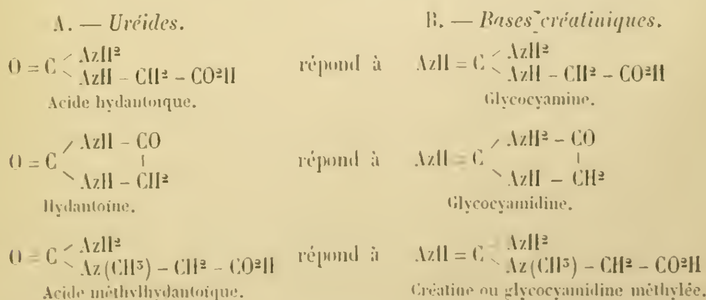


De même la guanidine, produit de dédoublement de la guanine, peut s'unir à la sarcosine pour donner de la créatinine, d'après Horbaczewski, et cette guanidine revient à son tour à l'union d'une molécule d'ammoniaque à une molécule d'urée avec élimination d'eau :



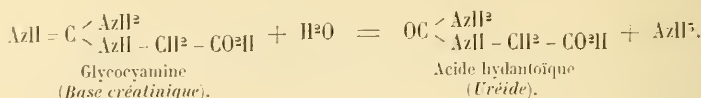
On comprend donc par quels mécanismes la créatine peut dériver de l'albumine et de l'urée elle-même ou des corps aptes, comme les sels ammoniacaux, à produire l'urée à l'état naissant. En passant à travers le rein elle se déshydrate et donne de la créatinine qu'on retrouve dans les urines. Les autres termes de la série, xanthocréatinine $C^5H^{10}Az^4O$; crusocréatinine $C^5H^8Az^4O$, etc., ont une origine semblable.

Entre le corps de la série urique et ceux de la série créatinique les rapports sont évidents. Les exemples suivants les feront bien saisir :



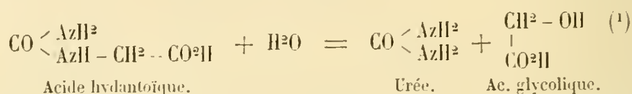
Le même parallèle pourrait se poursuivre entre les autres corps qui se correspondent dans les deux séries, et comme nous venons de voir la descendance de ceux de la série créatinique des principes albuminoïdes eux-mêmes, il s'ensuit qu'à leur tour les composés uriques sont ainsi directement rattachés aux substances protéiques. Du remplacement

du groupe (AzH)″ par O dans les composés créatiniques résultent les corps uriques et ce remplacement, que nous savons réaliser *in vitro*, résulte lui-même, remarquons-le, d'une simple hydratation :



Glycocyamine (*Base créatinique*). — Acide hydantoïque (*Uréide*).

Que l'hydratation se continue (et c'est le cas dans l'économie) et le composé uréique à son tour donnera l'urée :



Acide hydantoïque. — Urée. — Ac. glycolique.

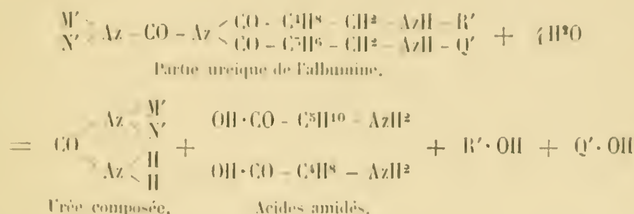
C'est là certainement, d'après nous, l'un des mécanismes, et probablement le principal, qui, dans la cellule, fait passer des principes protéiques aux bases créatiniques, de celles-ci aux corps uriques, et de ces corps à l'urée elle-même accompagnée, comme le montre la dernière des équations ci-dessus, de la série des acides oxygras : lactique, glycolique, leucique, etc.... On sait, en effet, d'une part, que ces acides se retrouvent partout dans l'économie (glandes, muscles, etc.); de l'autre, que l'hydratation *in vitro* des bases créatiniques, en particulier de la créatine, de lysatine, de l'arginine donnent une grande quantité d'urée *sans intervention d'aucune réaction oxydante*, à l'abri de l'oxygène. Nous reviendrons sur ce point à propos de l'origine de l'urée [1].

Quant aux bases qui, telles que la *spermine* $C^5H^{14}Az^2$, répondent à une constitution relativement simple, elles peuvent naître directement de la dislocation de la molécule albuminoïde dans laquelle nous avons montré qu'il existe des chaînons tels que $CH^2{=}AzH{-}CH^2{-}AzH{=}CH^2$ ou des chaînons analogues; ou bien, comme la *névrine* et la *choline*, elles peuvent provenir du dédoublement de corps plus complexes, les lécithines par exemple. Toutes ces bases se produisent dans nos tissus à l'abri de tout germe de putréfaction et durant la vie normale, en particulier dans les cellules qui vivent anaérobiquement ; mais elles disparaissent incessamment grâce à leur oxydation. On les retrouve en plus grande proportion dans les urines lorsque diminue l'énergie des réactions générales provoqués par l'oxygène lorsque la respiration faiblit et que s'accentuent les phénomènes de réduction, par exemple dans les maladies pyrétiques, la fièvre typhoïde, la phtisie, les maladies cérébrales, etc.

(1) On remarquera que si l'homologue supérieur de l'acide hydantoïque avait été pris, dans l'équation ci-dessus, il se serait fait, par hydratation, de l'urée et de l'acide lactique; or, nous avons fait observer (p. 766) que deux molécules d'urée en s'unissant à une molécule dérivée d'un radical en C^3, sont aptes à faire naître de l'acide urique (*Synthèse d'Horbaczewski*). On comprend donc comment cet acide urique peut dériver régulièrement de l'albuminoïde.

ACIDES AMIDÉS — CORPS AROMATIQUES

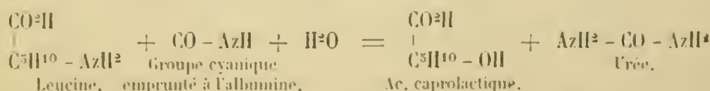
Comme nous venons de le voir, la leucine, la butalanine, le glycocolle, etc., peuvent directement provenir de la dislocation des groupes fondamentaux que nous avons dit entrer dans la constitution de l'albumine (p. 64) :

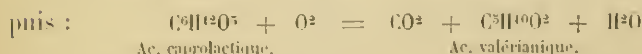


Ainsi se forme, grâce aux groupements =Az-CO-Az=, et =Az-CO-CO-Az=, une partie de l'urée, de l'acide oxalique et de l'ammoniaque éliminés, et comme dérivé, le groupe cyanique CO=AzH (ou $COAz^2H^4$ privé de AzH^3) qui sert à tant de synthèses (v. p. 774). Quant au glycocolle, il provient des chaînons -CO-CH^2-AzH-, plus simples, qu'on trouve dans d'autres albuminoïdes, la gélatine, la kératine, etc., par exemple.

Ce glycocolle ne se retrouvant pas à l'état normal dans l'organisme, la leucine ne s'y rencontrant jamais qu'en faible quantité, quoiqu'elle soit très répandue dans divers organes (reins, thymus, glandes thyroïdes et lymphatiques, rate, foie, etc.), on peut se demander ce que deviennent ces substances.

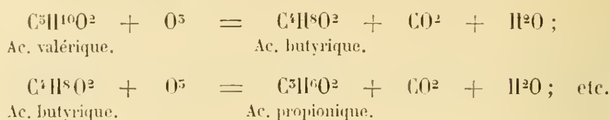
Une partie du glycocolle s'unit à l'acide benzoïque apporté par les aliments et donne de l'acide hippurique qui s'élimine par les urines. Une autre contribue à la formation de l'acide glycocholique et est rejetée par les fèces. Mais comme nous le verrons, une proportion notable du glycocolle et de la leucine qui se forment est changée en urée et en acides-alcools de la nature de l'acide lactique. La plupart de ces substances disparaissent ensuite par hydratation et oxydation, ou se réunissent à l'état d'acide urique, comme on vient de le dire (p. 770). Les équations suivantes indiquent quelques-unes de ces transformations :





enfin l'acide valérique, qui du reste apparaît en divers points de l'éco-

nomie, passe dans le sang à l'état de sel alcalin et y est brûlé successivement suivant la loi de Wœhler :



$$C^5H^{10}O^2 + O^3 = C^4H^8O^2 + CO^2 + H^2O;$$
Ac. valérique. — Ac. butyrique.

$$C^4H^8O^2 + O^3 = C^3H^6O^2 + CO^2 + H^2O; \quad \text{etc.}$$
Ac. butyrique. — Ac. propionique.

Il est démontré que l'oxydation des albuminoïdes *in vitro* donne de l'acide benzoïque. Cette oxydation se fait, sans doute, au moins sur une petite échelle, dans l'organisme animal. L'acide benzoïque doit se former dans nos organes d'une manière continue, mais en faible proportion : il semble provenir de l'oxydation du groupement qui, dans le dédoublement des corps protéiques, donne naissance aux tyrosines. Ainsi formé, il apparaît dans les urines à l'état d'acide hippurique. On sait en effet que ce dernier augmente dans les urines toutes les fois qu'on fournit à l'animal de l'acide benzoïque ou des substances telles que l'acide quinique, l'acide cinnamique, l'éthylbenzène, le toluène, le tissu cuticulaire, la paille, etc., propres à fournir facilement de l'acide benzoïque par oxydation. La sécrétion continue d'acide hippurique par les urines, même après de longs jeûnes, même après plusieurs jours d'une alimentation purement animale, prouve donc que les radicaux benzoïque et glycolique nécessaires à cette production se forment d'une manière certaine aux dépens des substances protéiques.

La production des corps aromatiques par oxydation des albuminoïdes peut s'étayer encore d'autres preuves. L'acide kynurénique de l'urine de chien $C^{10}H^7AzO^3$ est, on le sait, un acide oxyquinoléine-carbonique $C^9H^5(OH)Az \cdot CO^2H$. L'acide urocanique de Jaffé se dédouble en acide carbonique et en une base huileuse $C^{11}H^{10}Az^4O$ de nature aromatique. On a dit aussi ailleurs que certains crustacés produisent dans leurs excrétions urinaires des acides pyridine-carbonique.

Enfin, la taurine ou amide iséthionique provient aussi de la décomposition des albuminoïdes. Unie avec des hydratations à l'acide cholalique, elle représente l'une des formes sous lesquelles s'élimine le soufre à l'état d'acide taurocholique. Cette substance passe en partie dans les fèces avec la bile, mais elle est apte à s'éliminer encore, soit après s'être transformée en ammoniaque, sulfate et acétate de potasse, soit même directement, comme chez le bœuf dont les urines contiennent de la taurine.

GENÈSE DE L'URÉE

Nous nous sommes déjà expliqués à plusieurs reprises sur l'origine de l'urée. A propos des *phénomènes d'hydratation* en particulier, nous

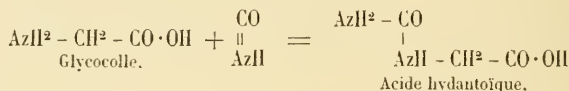
avons montré (p. 732) que cette substance provient indirectement, en partie du moins, et sans intervention d'aucun phénomène d'oxydation, de l'hydratation de la molécule albuminoïde que l'eau disloque en complétant chacun des radicaux de dédoublement de la molécule. A propos de la production des bases créatiniques et uriques, dérivées elles-mêmes des corps albuminoïdes par une série normale de phénomènes où l'eau seule intervient, nous venons (p. 769 et 770) de montrer d'une façon précise par quel mécanisme l'urée provient des substances protéiques, grâce à des hydratations successives, les corps créatiniques et uriques servant d'intermédiaires. Les transformations, déjà signalées dans cet Ouvrage, de la créatine, de la lysatine, de l'arginine en urée et en acides lactiques ou homologues, sont une démonstration expérimentale directe de cette origine anaérobie de l'urée dans l'économie par simple dédoublement hydrolytique des corps protéiques.

D'ailleurs la destruction par voie d'hydratation des corps albuminoïdes soumis, à l'abri de l'air, à l'action des bactéries putréfactives fait passer, on l'a vu, la presque totalité de l'azote de ces matières à l'état de carbonate d'ammoniaque, c'est-à-dire *d'urée hydratée*; or l'on sait que la plupart de ces bactéries contiennent un ferment ammoniacal apte à transformer l'urée en carbonate d'ammoniaque. Il est donc très probable que dans ces fermentations putrides, l'urée se produit tout d'abord, et que ce n'est que postérieurement qu'elle s'hydrate pour donner le carbonate d'ammoniaque qu'on observe. La preuve en est d'ailleurs que ceux qui parmi ces êtres anaérobies ne contiennent pas le ferment ammoniacal, tels que les *tyrothrix*, fabriquent par destruction des albuminoïdes à l'abri de l'air, en même temps que les autres produits de fermentation putride habituels bien des fois signalés, une dose notable d'urée qui vient remplacer une quantité proportionnelle de carbonate d'ammoniaque. On ne saurait douter, dans ce cas, de la production de cette urée, *en dehors de tout phénomène d'oxydation, par hydratation directe des substances protéiques, à l'abri de toute oxydation*, mieux encore en milieu réducteur.

Ch. Richet a fait, dans un autre but, une expérience qui m'a servi à établir avec certitude cette origine anaérobie directe de l'urée même dans nos tissus. Il extrait à un animal vivant le foie qu'il prive de sang par injection d'eau tiède légèrement salée ; il partage cet organe en deux parts, dose l'urée dans l'une et noie la seconde dans la paraffine fondue. Au bout de quelques heures, il retire de ce bain refroidi et figé, où tout accès d'oxygène est rendu impossible, le morceau de foie qui y avait été immergé et y redose l'urée. Celle-ci a augmenté sensiblement de quantité. Cette urée n'a pu se former évidemment ici qu'aux dépens des matériaux azotés du tissu et par un phénomène de

fermentation hydratante, en tous cas à l'abri de toute intervention de l'oxygène ([1]).

Mais l'urée provient encore d'une autre source. On sait que le groupement carboximide CO:AzH se produit aux dépens du dédoublement des albuminoïdes dans la molécule desquelles il apparaît plusieurs fois (Voir leur formule développée, p. 64). Il est remarquable d'observer que tout acide amidé introduit dans l'économie s'unit à ce groupement COAzH pour donner un uramide-acide. Ainsi, ingère-t-on du glycocolle, l'acide hydantoïque paraît aussitôt dans les urines :



$$AzH^2-CH^2-CO\cdot OH + \begin{matrix}CO\\ \| \\ AzH\end{matrix} = \begin{matrix}AzH^2-CO\\ | \\ AzH-CH^2-CO\cdot OH\end{matrix}$$

Glycocolle. Acide hydantoïque.

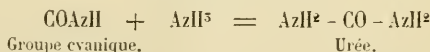
La taurine donne de même l'acide uramidoïséthionique; la sarcine, ou méthylglycocolle, l'acide méthylhydantoïque; l'acide amido-benzoïque, l'acide uramidobenzoïque $AzH^2\cdot CO\cdot AzH\cdot C^6H^4\cdot CO^2H$. Mais en même temps que se produisent ces acides uramiques, la quantité d'urée augmente sensiblement dans les urines (*Nencki; Schültzen; Salkowski*). Il y a donc tout lieu de penser que les acides amidés qui tendent continuellement à se former dans l'économie, ainsi que nous l'avons vu plus haut, rencontrant le groupement COAzH (dont la production des acides uramiques est l'irrécusable témoignage) s'unissent à lui pour donner d'abord ces acides uramiques qui passent en partie dans les urines lorsqu'ils ont été produits en grande quantité, mais qui peuvent aussi s'hydrater et donner dès lors de l'urée suivant l'équation déjà écrite :



$$AzH^2-CO-AzH-CH^2-CO^2H + H^2O = CO^2H-CH^2\cdot OH + AzH^2-CO-AzH^2$$

Acide hydantoïque. Acide glycollique. Urée.

On peut concevoir de même que toute production d'ammoniaque ou d'amines dans l'économie animale, ou tout apport de sels ammoniacaux venus du dehors, soit suivi d'une production d'urée correspondante :



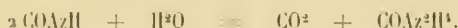
$$COAzH + AzH^3 = AzH^2-CO-AzH^2$$

Groupe cyanique. Urée.

En effet, vient-on à donner des sels ammoniacaux aux herbivores, l'urée augmente dans leurs urines proportionnellement. Kniriem a même montré que la plus grande partie de cet azote ammoniacal passe à l'état d'urée. Il en est de même chez le chien auquel on fait ingérer du carbonate d'ammoniaque ou, lorsqu'après l'avoir soumis à un régime

[1] *Compt. rend.*, t. CXVIII, p. 937 et 1125. — Fick a établi, qu'après un repas de viande, le taux de l'urée excrétée par heure, décuple par rapport à ce qu'il était auparavant, comme si l'urée se produisait d'abord avant toute oxydation.

purement végétal, c'est-à-dire après avoir rendu son sang suffisamment alcalin, on ajoute à ses aliments du chlorhydrate d'ammoniaque (*Salkowski*; *Schmiedeberg*). Hoppe-Seyler pense même que le groupement cyanique COAzH peut à lui seul, en se doublant et s'unissant à l'eau, suffire à la production de l'urée :



$$2\,COAzH + H^2O = CO^2 + COAz^2H^4.$$

Von Schrœder, Cyon ont démontré que cette transformation des sels ammoniacaux en urée a lieu dans le foie, et c'est très probablement dans cet organe que se produit la majeure partie de cette substance : si dans un foie qu'on vient d'extraire à un animal vivant on fait passer du sang contenant du carbonate ou de l'acétate d'ammoniaque, on constate la production d'une quantité assez abondante d'urée. Rien de pareil ne se passe dans les reins ou les muscles. D'autre part, G. Roster a établi que l'urée diminue sensiblement dans l'ictère aigu ou chronique, la cirrhose et surtout dans la cirrhose jaune aiguë du foie où elle peut même disparaître totalement, ainsi que dans l'intoxication par le phosphore qui produit la stéatose rapide de la glande hépatique. On a remarqué que les tumeurs du foie de toute sorte diminuent l'urée. Au contraire, les congestions hépatiques simples, l'ictère spasmodique, la glycosurie, font augmenter l'urée des urines (*Bouchardat*; *Charcot*; *Brouardel*). Tous ces faits concourent à démontrer que c'est principalement dans le foie que se forme l'urée.

Schultzen et Nencki avaient émis l'hypothèse que les acides amidés en se dédoublant dans l'organisme donnent de l'acide carbamique $CO\begin{smallmatrix}\diagup AzH^2\\ \diagdown OH\end{smallmatrix}$ qui se transformerait en urée, principalement dans le foie :



$$CO\begin{smallmatrix}\diagup AzH^2\\ \diagdown OH\end{smallmatrix} + AzH^3 = CO\begin{smallmatrix}\diagup AzH^2\\ \diagdown AzH^2\end{smallmatrix} + H^2O.$$

et l'acide carbamique a été mis en évidence en petite quantité dans le sang, dans l'urine du cheval, dans celles de l'homme et du chien à la suite de l'absorption d'eau de chaux, etc.

Nencki et Hahn ont fourni sinon une démonstration définitive, du moins une forte présomption en faveur de la production d'urée aux dépens de l'acide carbamique ou du carbamate d'ammoniaque dans l'organisme. En pratiquant chez le chien la fistule de Eck (ligature de la veine porte allant au foie, et abouchement du tronçon mésentérique de cette veine dans la veine cave inférieure), ces auteurs ont constaté des symptômes d'empoisonnement rappelant ceux qu'on observe à la suite d'injections intra-veineuses de carbamates, en même temps qu'une richesse remarquable de l'urine en carbamate d'ammoniaque.

Ces faits établissent d'une façon suffisante que les accidents consécutifs à la fistule de Eck résultent vraisemblablement d'une non-transformation en urée dans le foie du carbamate d'ammoniaque venu des veines du mésentère.

Enfin, comme nous l'avons déjà dit, les divers organes fournissent au sang de l'ammoniaque, en particulier les organes digestifs. Le sang moyen contient, à l'état de sels, 15 milligrammes d'ammoniaque par litre, et cette base disparaît en circulant dans le foie où elle se change en urée.

Toutefois l'origine hépatique n'explique pas la formation de toute l'urée, et il est probable qu'une partie de cette substance se forme dans d'autres organes.

CORPS AROMATIQUES

Nous avons vu plus haut que l'acide benzoïque, l'acide hippurique, l'acide kynurénique, les acides pyridinecarbonique, etc., peuvent se produire directement par oxydation de certains termes de dédoublement des albuminoïdes. Ce ne sont pas là les seules substances aromatiques que fournissent nos tissus et nos excrétions : les tyrosines, la cholestérine, les acides biliaires, les phénols, sont autant de corps de la grande série cyclique dérivant aussi des substances protéiques.

J'ai dit, en parlant de la constitution de ces derniers principes, ce que je pense du rôle que les tyrosines jouent dans la plupart de leurs molécules (p. 65) et de la facilité avec laquelle ces substances s'en détachent par hydratation, par exemple, lors de la peptonisation trypsique ou de l'hydratation en vase clos.

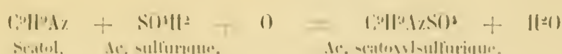
Les tyrosines ne résultent donc pas nécessairement d'une oxydation, comme on le croyait généralement avant Schutzenberger et nous-même. On aurait pu remarquer déjà qu'elles se produisent par la putréfaction directe des albuminoïdes à l'abri de l'air et dans un milieu très réducteur.

Une fois formées dans nos cellules elles disparaissent en perdant de l'ammoniaque qui concourt à la formation de l'urée, puis donnant successivement de l'*acide hydroparacoumarique* $C^6H^4 < {OH \atop CH^2-CH^2-CO^2H}$, de l'*acide paroxyphénylacétique* $C^6H^4 < {OH_{(1)} \atop CH^2-CO^2H_{(4)}}$, de l'*acide paroxybenzoïque* $C^6H^4 < {OH_{(1)} \atop CO^2H_{(4)}}$, enfin du *phénol* $C^6H^5(OH)$ que l'on trouve surtout à l'état de *phénolsulfate de potasse* $C^6H^5 \cdot O \cdot SO^2 \cdot OK$ dans les urines.

Même origine pour le crésol qui dérive par perte de CO^2 de l'*acide paroxyphénylacétique* et qui s'unissant aussi à l'acide sulfurique pour donner l'acide crésolsulfurique, s'élimine sous cette forme.

Quant aux acides indoxyl- et scatoxyl-sulfuriques, ils proviennent, on

le sait, de l'union de l'acide sulfurique résultant de l'oxydation du soufre des albuminoïdes à l'indoxyle ou au scatoxyle, dérivés eux-mêmes de l'oxydation de l'indol ou du scatol formés et résorbés dans l'intestin :



$$C^9H^9Az + SO^4H^2 + O = C^9H^9AzSO^4 + H^2O$$

Scatol. Ac. sulfurique. Ac. scatoxylsulfurique.

Les acides biliaires se forment dans les cellules hépatiques par la rencontre du glycocolle ou de la taurine (dont on a vu plus haut la genèse) avec l'acide cholalique. La réaction de Pettenkoffer, commune à ce dernier acide et aux substances protéiques, semble indiquer que les albuminoïdes contiennent tout formé le radical ou noyau qui donne naissance à l'acide cholalique. Toutefois, Lehmann et d'autres ont pensé qu'il pourrait provenir de la désassimilation des graisses, hypothèse qui n'est pas en contradiction expresse avec la précédente, car nous avons vu que les graisses peuvent elles-mêmes directement résulter de l'hydratation des albuminoïdes.

Enfin, la cholestérine, alcool aromatique complexe, proviendrait, d'après A. Flint, de la désassimilation du tissu nerveux. Mais, on la trouve abondamment dans des milieux qui n'ont certainement pas de nerfs, comme le jaune d'œuf non fécondé (qui contient jusqu'à 1,75 pour 100 de cholestérine), le sperme, les globules rouges. Il est plus vrai de dire qu'elle se rencontre là surtout où les cérébrines et lécithines sont en abondance, et tout particulièrement dans la substance cérébrale et nerveuse. Elle est en grande partie éliminée avec la bile par l'intestin.

ACIDES NON AZOTÉS DIVERS

Acides gras en $C^nH^{2n}O^2$. — Il est probable qu'une partie des acides gras formés dans l'économie provient indirectement d'un simple dédoublement fermentatif de la molécule albuminoïde, en passant par les hydrates de carbone qui en dérivent.

Dans les fermentations bactériennes des matières protéiques, les acides palmitique, butyrique, valérique, caproïque, les premiers surtout, se produisent abondamment et à l'abri de l'air. Les fermentations butyrique et acétique du sucre et des alcools sont encore des exemples de la formation de ces acides sans intervention d'oxygène. Mais ces acides peuvent aussi prendre naissance par oxydation. Il est même très probable que la partie des acides gras issus des graisses qui se dépensent dans l'organisme partout où il y a production continue d'énergie, disparait dans le sang, après avoir été saponifiée grâce à la lipase, par une série d'oxydations successives qui les brûlent chaînons à chaînons, à l'état

d'eau et d'acide carbonique [1], en même temps que prennent naissance des acides de la série lactique $C^nH^{2n}O^3$, et de la série oxalique $C^nH^{2n-2}O^4$. Le ferment lipolytique des globules du sang de Cohnstein et Michaëlis paraît être chargé de ces oxydations.

Acides en $C^nH^{2n}O^3$. — La présence de l'acide lactique dans nos tissus et nos humeurs s'explique par un dédoublement de la glycose ou du glycogène sous l'influence de certaines cellules, comme dans la fermentation lactique proprement dite :



$$C^6H^{12}O^6 = 2\,C^3H^6O^3.$$

Les choses semblent se passer ainsi dans les muscles durant la contraction, aussi bien que dans les reins et le poumon ; dans ces deux derniers cas peut-être aussi aux dépens de l'inosite.

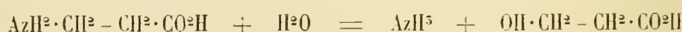
Mais, comme on vient de le dire, les acides lactiques peuvent résulter encore de l'oxydation directe des graisses.

Enfin le même acide lactique et ses homologues peuvent encore se produire par dédoublement des acides amidés ayant eux-mêmes les albuminoïdes pour origine. C'est ainsi que l'acide amidobutyrique peut, en perdant AzH^3 par hydratation, donner l'acide 3.oxybutyrique :



$$\underset{\text{Acide amidobutyrique.}}{AzH^2\cdot CH^2-CH^2-CH^2\cdot CO^2H} + H^2O = AzH^3 + \underset{\text{Acide 3.oxybutyrique.}}{OH\cdot CH^2-CH^2-CH^2\cdot CO^2H}$$

et que l'alanine donne l'acide sarcolactique :



$$AzH^2\cdot CH^2-CH^2\cdot CO^2H + H^2O = AzH^3 + OH\cdot CH^2-CH^2\cdot CO^2H$$

Stolnikoff a établi par expérience que dans la fermentation bactérienne de l'acide leucique $CH^2\cdot OH-(CH^2)^4\cdot CO^2H$ il se fait de l'acide caproïque, de l'acide butyrique, de l'acide acétique, de l'acide carbonique, de l'eau et un peu de gaz des marais. Il en serait de même de la destruction par les bactéries des acides oxybutyriques et lactiques.

Il est encore un autre mode de dédoublement des acides en $C^nH^{2n}O^3$. Ils peuvent se déshydrater partiellement en donnant des acides de la série acrylique, puis s'oxyder en produisant des acides acétoniques. C'est ainsi que l'acétone et l'acide acétylacétique qu'on trouve dans

[1] On peut se demander ce que devient la glycérine des graisses saponifiées. On ne la trouve pas dans les urines. Il est donc très probable qu'elle est brûlée. Peut être en perdant une partie de son hydrogène est-elle transformée en adhéhyde glycérique $C^3H^6O^3$, qui se doublant aussitôt donne une molécule $C^6H^{12}O^6$ ou son anhydride $C^6H^{10}O^5$, c'est-à-dire des sucres ou du glycogène. Quant aux acides gras provenant de la saponification des graisses (et c'est la principale partie en poids), rien ne démontre qu'ils puissent être changés en hydrates de carbone dans l'économie (voir p. 757).

certaines urines, peuvent dériver de l'acide oxybutyrique comme le montre le tableau des termes successifs suivants :

$CH^3 \cdot CH(OH) - CH^2 \cdot CO^2H$	Acide oxybutyrique.
$CH^3 \cdot CH = CH \cdot CO^2H$	Acide crotonique.
$CH^3 \cdot CO - CH^2 \cdot CO^2H$	Acide acétylacétique.
$CH^3 \cdot CO - CH^3$	Acétone.

Le foie paraît chargé d'éliminer et de détruire les acides en $C^nH^{2n}O^3$.

Acides en $C^nH^{2n-2}O^4$. — Quant aux acides oxalique, succinique, etc., ils proviennent à la fois : 1° des aliments qui en contiennent (oseille, haricots verts, rhubarbe, chocolat, vin, viande); 2° des substances capables de les produire avec facilité, telles que l'acide citrique que l'on sait se transformer facilement en acide oxalique dans l'économie (*Müller*, *Kölliker*), ou les acides malique et tartrique, aptes à se changer en acide succinique. L'asparagine et les malates, artificiellement digérés avec du suc gastrique ou de la pepsine, donnent aussi beaucoup d'acide succinique (*Meisner* et *Koch*).

L'acide oxalique se produit encore aux dépens des albuminoïdes par oxydation incomplète des produits qui en dérivent. Il ne faut pas oublier que Schutzenberger a établi que l'oxamide constitue l'un des produits immédiats de l'hydratation des albuminoïdes; que l'oxydation directe et ménagée des albuminoïdes, et de presque tous les termes de la série urique, donne de l'acide oxalique, et que celui-ci se montre dans les urines des animaux à sang chaud au moindre trouble des phénomènes digestifs, respiratoires ou perspiratoires.

La plus grande partie des acides oxalique ou succinique ingérés ou produits dans l'organisme est oxydée dans le sang et rejetée à l'état d'eau et d'acide carbonique par les divers émonctoires. Il semble très probable que cette oxydation n'est pas directe. On sait que ces acides résistent à l'action des oxydants les plus énergiques. Ils commencent par se dédoubler, sans doute, en acide carbonique et acide gras



$$\underset{\text{Acide oxalique.}}{C^2H^2O^4} = CO^2 + \underset{\text{Acide formique.}}{CH^2O^2} \quad \text{ou} \quad \underset{\text{Acide succinique.}}{C^4H^6O^4} = CO^2 + \underset{\text{Acide propionique.}}{C^3H^6O^2}$$

et ces acides gras sont, à leur tour, oxydés dans le sang ainsi que nous l'avons dit plusieurs fois déjà, principalement grâce à l'intervention des ferments oxydants. En fait, les succinates injectés dans les veines, ou ingérés avec les aliments, n'apparaissent pas dans les urines.

CINQUIÈME PARTIE

SOURCES DE L'ÉNERGIE
PRODUCTION DE LA CHALEUR ET DU TRAVAIL

SOIXANTE-SEPTIÈME LEÇON

ORIGINE DE L'ÉNERGIE; LOIS DE SES TRANSFORMATIONS CHEZ L'ANIMAL.

L'analogie des phénomènes communs à tous les êtres vivants nous a fait découvrir chez eux deux facteurs essentiels à la vie : l'*état d'organisation* transmis à la matière par les générateurs qui ont procréé chaque organisme ; l'*état de fonctionnement* de cet organisme dont l'énergie, primitivement fournie par le milieu extérieur, varie incessamment de formes suivant la nature chimique et l'organisation de la substance qui fonctionne.

Nous avons vu que l'organisation existe dans la partie la plus petite de tout protoplasma, et qu'elle dérive du mode d'agrégation des principes constitutifs, comme le fonctionnement dérive des fonctions spécifiques des molécules chimiques intégrantes. Les propriétés de ces protoplasmas résultent, en effet, en dernier ressort, des propriétés de ces molécules constitutives qui conservent dans la cellule vivante leurs aptitudes physico-chimiques et y fonctionnent d'après les lois ordinaires de la nature morte. Mais l'ordre suivant lequel se succède et s'exerce la mise en jeu de ces propriétés et affinités naturelles est réglé, dans le protoplasma de la cellule, par son organisation et par les mouvements ou changements auxquels préside le noyau. De là le *fonctionnement vital*, c'est-à-dire l'ordre dans la succession des phénomènes et l'activité ordonnée de la cellule ou du tissu.

La vie des organes qui président à une fonction générale telle que la digestion, la circulation, etc., est plus compliquée. Chacun des tissus qui les composent concourt, avec toutes ses aptitudes spécifiques, au fonctionnement de ces organes. Mais ici, un régulateur extérieur à l'instrument direct de la fonction préside à la succession des actes et à la proportion dans lesquelles chaque tissu concourt au fonctionnement

tout entier. Ce régulateur est le système nerveux : il distribue à sa guise le sang et l'oxygène, l'excitation ou l'arrêt des actions chimiques, le relâchement ou la contraction ; il mesure aux tissus leurs matériaux nutritifs, fait circuler les excreta, etc., suivant le plan du système ordonnateur. C'est à ce système nerveux qu'est conférée la réglementation de chaque fonction aussi bien que leur commune association et dépendance ; c'est à lui qu'est dû le phénomène si frappant de la vie générale ; c'est en lui que réside le problème de la vie individuelle, c'est-à-dire de l'harmonie du fonctionnement de chaque partie dans l'ensemble, harmonie qui a pour effet, la conservation et l'existence même de l'être personnel. La cellule nerveuse est à l'ensemble de l'individu ce qu'est le noyau à la cellule tout entière ; l'organisation du tissu nerveux est la cause directrice de la vie générale, comme celle du noyau de la cellule est la raison de son fonctionnement particulier.

C'est dans cette organisation du tissu nerveux, certainement transmis par la matière de la génération, que réside la cause, le mystère de l'organisation générale, de la vie individuelle.

Qu'il s'agisse de la vie d'ensemble, de la vie de la cellule isolée, du fonctionnement du protoplasma ou des phénomènes résultant de la constitution de ses molécules intégrantes, la vie consiste donc en *une série ordonnée* de transformations de l'énergie chimique, physique ou mécanique. La plante ou l'animal ne créent ni ne détruisent aucune partie de cette énergie, mais chacun de leurs organismes la transforme et la dirige dans un ordre déterminé par cet organisme et qui est la raison d'être de sa conservation. Le milieu extérieur fournit cette énergie tout entière à l'être vivant, soit sous forme actuelle de mouvement, de chaleur, d'électricité, etc., soit sous forme latente, *potentielle*, chimique, telle qu'elle existe dans les aliments et dans l'oxygène libre.

Quels que soient l'ordre et les états successifs sous lesquels se manifeste cette énergie, ses transformations obéissent à deux conditions absolues : 1° *La quantité d'énergie totale demeure invariable ;* 2° *Les transformations qu'elle subit restent soumises aux conditions et aux lois ordinaires de l'équivalence des forces matérielles.*

Ainsi, 1 gramme d'albumine, lorsqu'il s'oxyde dans l'un de nos tissus absorbera, comme dans nos vases inertes, 1,7 d'oxygène pour former $1^{gr},65$ d'acide carbonique, 0,411 d'eau, et 0,39 d'urée, ou son équivalent en sels ammoniacaux. Il dégagera toujours, quelle que soit la cellule où se passe cette combustion, quel que soit le mécanisme qui lui donne lieu et les réactions intermédiaires, 4 *Calories*, 857, c'est-à-dire la quantité de chaleur que produirait cette même quantité d'albumine par sa combustion vive et totale dans le calorimètre, diminuée de la quantité de chaleur qui répondrait à la combustion de $0^{gr},39$ d'urée

formée. Si, au cours de cette transformation, il n'y a pas eu seulement chaleur produite, mais aussi travail effectué, l'énergie ainsi rendue actuelle pourra permettre à l'animal de développer, comme dans nos machines ordinaires, autant de fois 426 kilogrammètres qu'il y a de calories disparues sur les $4^{Cal},857$ qui répondent à la transformation de 1 gramme d'albumine en eau, acide carbonique et urée.

A cet égard, M. Berthelot, dans son *Essai de mécanique* (T. I, p. 91), donne le théorème fondamental suivant relatif à la production et aux transformations de l'énergie calorifique chez les êtres animés : « La chaleur développée dans un être vivant *pendant une période quelconque de son existence* accomplie sans le secours d'aucune énergie étrangère à ses aliments, est égale à la chaleur produite par les métamorphoses chimiques des principes immédiats de ses tissus et de ses aliments diminuée de la chaleur absorbée par les travaux extérieurs effectués par l'être vivant. » Et il ajoute pour bien éclairer toute sa pensée :

« Il en résulte que l'*entretien de la vie ne consomme aucune énergie qui lui soit propre*... La *nature des transformations intermédiaires ne joue aucun rôle dans le calcul de l'énergie nécessaire à son entretien*, pourvu que les états initial et final de l'être vivant et des matières qu'il assimile soient exactement connus ».

Ce théorème fondamental doit être généralisé de la façon suivante :

L'ensemble des énergies dépensées en un temps donné par une plante ou un animal pour son fonctionnement intérieur en dehors de tout apport d'énergie étrangère équivaut, suivant les lois ordinaires de l'équivalence des forces, à la chaleur qui serait versée au calorimètre par la *somme des transformations chimiques* subies dans ce même temps par les principes immédiats des tissus et aliments de cet être, diminuée de l'équivalent calorique des travaux extérieurs effectués au cours de cette période. Dans la *dépense d'énergie* on doit comprendre la production de chaleur sensible qui maintient plus ou moins constante la température de l'être vivant, mais qui ne saurait être considérée comme réversible en travail (voir p. 292), ni autrement utilisable pour son fonctionnement [1].

Si l'on convient d'exprimer *en chaleur*, suivant les lois de l'équivalence des forces matérielles, toute production d'énergie sensible due au fonctionnement de l'animal, on pourra pratiquement calculer cette énergie, actuelle ou disponible, d'après le théorème suivant dû à M. Berthelot (*loc. cit.* p. 92) :

« La chaleur développée par un être vivant, qui n'effectue aucun travail extérieur pendant une période donnée de son existence accomplie sans

[1] La chaleur produite par les animaux a tous les caractères d'une excrétion, d'une dépense, ainsi que nous l'avons démontré pour les muscles en particulier où elle n'est plus transformable en tension élastique, mouvement, ou travail.

le secours d'aucune énergie étrangère à celle de ses aliments, est égale à la différence entre la chaleur de formation (depuis les éléments) des principes immédiats de ses aliments et de ses tissus réunis, au début de la période envisagée, et les chaleurs de formation des principes immédiats de ses tissus et de ses excrétions à la fin de la même période. »

Comme l'a fait observer d'une façon précise et définitive le même savant, la chaleur animale (ou l'énergie correspondante disponible) ne saurait être attribuée aux seules combustions intraorganiques, ainsi qu'on l'a pensé longtemps à la suite de la grande découverte de Lavoisier sur l'origine principale de la chaleur animale. Les hydratations, déshydratations, dédoublements, fermentations, changements isomériques, absorbent ou dégagent de la chaleur (ou de l'énergie), et le théorème précédent permet de la mesurer exactement si l'on connaît l'état initial et l'état final de l'animal, ainsi que les quantités de chaleur fournies par la combustion totale des principes immédiats qui composent les deux systèmes avant et après que ces transformations ont eu lieu.

On doit se rappeler à ce sujet le principe général suivant :

La chaleur de formation d'un corps égale la chaleur de combustion totale des éléments de ce corps s'ils étaient brûlés séparément, diminuée de la chaleur de combustion de ce corps au calorimètre.

Cette égalité permettra toujours d'appliquer le théorème ci-dessus puisqu'on connaît la chaleur de combustion de chaque élément simple et que la chaleur de combustion de la plupart des principes immédiats de nos tissus a été aussi mesurée, comme nous allons le voir.

Le théorème suivant, dont nous sommes encore redevables à M. Berthelot, vise l'état d'équilibre de santé où l'animal, restant constant de poids et de nature, ne se modifie pas :

« *La chaleur développée par un être vivant qui ne reçoit le concours d'aucune énergie étrangère à celle de ses aliments, et n'effectue aucun travail extérieur pendant la durée d'une période à la fin de laquelle l'être se retrouve identique à ce qu'il était au commencement, est égale à la différence entre les chaleurs de formation de ses aliments (l'oxygène et l'eau étant compris sous cette dénomination) et celle de ses excrétions (eau et acide carbonique compris).* »

Si l'animal a produit du travail extérieur au cours de cette période, la quantité de chaleur apparue sera diminuée proportionnellement à l'équivalent du travail accompli (1 Cal. disparue pour 426 Kgr. produits).

Les deux théorèmes suivants, relatifs aux oxydations, ont en chimie pure, comme en chimie biologique, d'incessantes applications :

(*a*) — « L'oxydation totale d'un principe immédiat au moyen de l'oxygène libre, c'est-à-dire sa transformation intégrale en eau et acide carbonique, dégage une quantité de chaleur égale à la différence entre la

chaleur de combustion de ses éléments et sa propre chaleur de formation depuis les mêmes éléments. »

(*b*) — « L'oxydation incomplète d'un principe immédiat par l'oxygène libre dégage une quantité de chaleur égale à la différence entre la chaleur de combustion totale de ce principe et celle des produits actuels de sa transformation. »

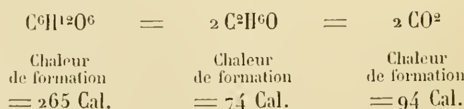
Il suit de ces règles qu'une même quantité d'oxygène, suivant qu'elle se fixera sur tel ou tel principe, tel ou tel tissu, tel ou tel aliment, et le transformera en nouvelles substances, pourra dégager des quantités de chaleur fort différentes. Il suit aussi de là que deux espèces animales s'alimentant différemment pourront, en absorbant la même quantité d'oxygène et produisant la même quantité d'eau, d'acide carbonique et d'urée, dégager des quantités de chaleur et produire des quantités de travail différentes ou égales (voir *loc. cit.*, p. 97).

Il est bon de remarquer enfin que l'oxygène uni dans le sang à l'hémoglobine ne produira pas *exactement* dans ces tissus la même quantité de chaleur pour faire passer l'organisme d'un état initial déterminé à un même état final que si cet oxygène eût été libre. Mais la quantité totale de chaleur dégagée demeurera invariable si l'on considère le corps tout entier; la chaleur perdue par le dédoublement de l'oxyhémoglobine lorsqu'elle agira comme oxydant sur les tissus, étant exactement compensée par la chaleur gagnée par le sang lors de la formation de cette oxyhémoglobine dans le poumon.

Terminons enfin ces considérations relatives à l'origine et à la mesure de l'énergie, chez les animaux en particulier, par le théorème important et général qui suit relatif aux dédoublements moléculaires :

(*c*). « *Lorsqu'un principe organique se dédouble en deux autres substances ou un plus grand nombre, la chaleur dégagée ou absorbée est égale à la différence entre la chaleur de formation des produits formés et celle du principe initial.* »

Ainsi le dédoublement du glucose en alcool et acide carbonique, sous l'influence de la levure de bière, dans le muscle, ou par tout autre agent, dégagera 71 Calories pour $C^6H^{12}O^6$ (= 180 gr.), suivant les équations :



$$C^6H^{12}O^6 \quad = \quad 2\,C^2H^6O \quad = \quad 2\,CO^2$$

Chaleur de formation = 265 Cal.	Chaleur de formation = 74 Cal.	Chaleur de formation = 94 Cal.

d'où :

$$\underbrace{2\,(74 + 94)}_{\text{Calories gagnées.}} - \underbrace{265}_{\text{Calories perdues.}} = 71 \text{ Calories } (^1).$$

(1) Cette équation n'est exacte que si la levure ne se reproduit pas, et n'absorbe pas par elle-même, soit pour former les principes immédiats, soit pour s'organiser, une certaine quantité

On voit par cet exemple combien sont importantes les sources de chaleur *indépendantes de toute oxydation* et provenant de simples dédoublements. Ce mécanisme remarquable fournit principalement à l'énergie utilisée par le fonctionnement anaérobie des cellules.

SOURCES DE L'ÉNERGIE

Les considérations et théorèmes qui précèdent, permettent de calculer à chaque instant la quantité d'énergie calorifique, dynamique, structurale, etc., développée ou dépensée par l'être vivant à la condition qu'on connaîtra exactement, d'une part, la nature des principes constitutifs, aliments ou réserves, consommés dans la période que l'on considère; de l'autre, les quantités de chaleur correspondant à leurs transformations réelles, c'est-à-dire telles qu'elles résultent du fonctionnement de l'économie durant cette période. Si l'on peut déterminer la composition des organes avant et après une période d'activité et celle des aliments ingérés pendant ce temps, il est facile de calculer l'énergie qui devient ainsi disponible et de vérifier l'équivalence des transformations successives de l'énergie chez un être qui fonctionne. Lorsque l'animal est resté en santé et n'a pas varié de poids, on peut admettre que la composition en principes immédiats divers de ses tissus et humeurs n'a pas changé durant cette période, et il est possible, d'après les nombres que nous allons tout à l'heure donner de dresser le bilan des modifications de l'énergie potentielle et de l'énergie cinétique correspondant à tel mode d'alimentation ou de travail. Nous pourrons, par conséquent, essayer ce calcul. Mais pour en établir complètement tous les éléments, il nous reste à faire connaître au préalable la composition des principaux aliments et la valeur de l'énergie qui correspond à la consommation de chacun de leurs principes.

Composition des principaux aliments. — Au point de vue de leur classification naturelle, aussi bien qu'à celui des quantités de chaleur qu'ils fournissent par leur combustion, les principes qui entrent dans la composition des aliments se divisent en principes protéiques, corps gras, hydrates de carbone et congénères (alcools et acides organiques combustibles), eau et matières minérales. Le tableau suivant donne, d'après Boussingault, Hammarsten, Moleschott, etc., la composition en principes immédiats des principaux aliments usuels [1] :

d'énergie qui devient ainsi latente. En fait il résulte de nos observations que la levure en se produisant fait disparaître près du tiers de la chaleur qui devrait apparaître.

(1) Nous rappellerons ici que d'après Bischoff, le corps des animaux, dont les aliments sont destinés à réparer les pertes incessantes, est composé, pour 100 parties, d'environ : *eau*, 64 p.; *matières protéiques*, 16; *graisses*, 14; *sels minéraux*, 5, et *hydrates de carbone*, 1. Les muscles forment 42 pour 100 du poids total du corps à l'état sec.

Composition des aliments usuels rapportée à 100 parties de substance fraîche.

NOMS DES ALIMENTS	EAU	ALBUMINOÏDES SECS	GRAISSES	Hydrates de carbone et congénères (1)	SELS	DÉCHETS (2)	RAPPORTS ENTRE LES POIDS DE A, B ET C		
		A	B	C			A	B	C
(a) **Matières animales.**									
VIANDES ET ALIMENTS EXTRAITS D'ANIMAUX A SANG CHAUD.									
Mammifères en général.	730 à 780	170 à 200	40 à 50	4 à 5	9 à 14	»	1	0,57	0,024
Bœuf	672	210	120	»	15	»	1	0,58	0,019
Veau	720	198	82	»	13	»	1	0.41	»
Bœuf gras	640	183	166	»	11	»	1	0,9	»
Porc	783	200	»	»	»	»	1	»	»
Bœuf rôti	699	229	51,9	»	10,5	»	1	0,23	»
Lièvre	744	233	11	»	12	»	1	0,05	»
Jambon fumé	270	250	365	»	100	»	1	1.4	»
Porc salé et fumé	130	100	660	»	40	»	1	6,6	»
Bœuf salé	550	218	115	»	117	»	1	0,53	»
Oiseaux en général	714 à 773	150 à 200	»	»	10 à 19	»	1	»	»
Poules grasses	701	195	93	»	11	»	1	0,48	»
Poulets ordinaires	773	207	»	»	»	»	»	»	»
Perdrix	719	253	14	»	14	»	1	0.06	»
Gibier	711	246	31	»	12	»	1	0,13	»
Sang (moyenne)	807	182	2	»	9	»	1	0,01	»
Œufs de poule (sans la coquille)	756	122	107	5	10	»	1	0,88	0,03
Cerveau	770	116	103	»	11	»	1	0,89	»
Foie	720	130	35	18	14	»	1	0,27	0,05
Blanc d'œuf	875	103	7	7	8	»	1	0,07	0,07
Jaune d'œuf	520	160	307	»	13	»	1	1,92	»
Lait de vache	865	36	40	55	4	»	1	1,11	1,53
— d'ânesse	907	17	15,5	58	»	»	1	0,91	3,41
— de femme	877	19	45	53	1,8	»	1	1.11	2,52
POISSONS ET BATRACIENS.									
Poissons en général	740	135	45	»	15	»	1	0,33	»
Anguille de rivière (tout entière)	352	89	220	»	6	333	1	2,47	»
Saumon (calculé entier)	469	121	67	»	10	333	1	0,56	»
Sole (entière)	580	145	14	»	11	250	1	0,09	»
Perche (entière)	440	100	2	»	8	450	1	0,02	»
Morue fraîche (entière)	455	86	1	»	8	450	1	0,01	»
Hareng salé	280	140	140	»	100	340	1	1,0	»
Saumon salé	460	200	108	»	132	100	1	0,54	»
Morue séchée	257	532	4	»	106	100	1	0,01	»
Grenouilles	804	164	1	»	15	»	1	0,006	»

(1) Comprenant, quand il y a lieu, les alcools et les acides combustibles libres ou à l'état de sels.

(2) Nous donnons dans cette colonne des déchets les chiffres des matières que l'animal ne digère pas et qu'on trouve dans quelques aliments, tels que : os, épiderme, cellulose, etc. Le *tant pour cent* est compté ces déchets compris.

NOMS DES ALIMENTS	EAU	ALBUMINOÏDES SECS	GRAISSES	Hydrates de carbone et congénères (1)	SELS	DÉCHETS (2)	RAPPORTS ENTRE LES POIDS DE A, B ET C		
b) **Aliments végétaux.**		A	B	C			A	B	C
Pain de froment frais	330	88	10	550	17	5	1	0,11	6,25
— de seigle frais	400	77	10	480	16	17	1	0,14	6,23
Froment	140	146	12	679	16	»	1	0,082	4,68
Seigle	166	90	20	675	19	»	1	0,22	7,50
Orge d'hiver	130	134	28	636	45	»	1	0,21	4,74
Avoine	140	119	55	615	30	»	1	0,46	5,17
Maïs	177	128	70	599	11	»	1	0,54	4,69
Riz	144	64	4,3	781	6,8	»	1	0,06	11,90
Pois	145	225	20	575	23	»	1	0,09	2,55
Haricots	160	225	20	540	24	»	1	0,09	2,43
Fèves	130	220	15	575	25	»	1	0,07	2,61
Lentilles	115	265	25	580	16	»	1	0,09	2,19
Pommes de terre	760	18	15	200	10	»	1	0,09	10,30
Navets	850	15	2	135	15	»	1	0,14	9,00
Choux-fleurs	920	5	»	20	7	»	1	»	4,00
Pommes	820	5	»	80	5	»	1	»	16,00
Cerises	750	7	»	150	5	»	1	»	21,40
Raisins	810	7	»	150	5	»	1	»	21,40
Châtaignes	537	83,1	8,7	356	15,2	»	1	0,02	0,80
Amandes	54	242	537	72	29	66	1	2,22	0,30
Cacao	55	140	480	180	50	95	1	3,43	1,29
(*c*) **Préparations alimentaires diverses.**									
Bouillon	985	6	»	»	3	»	»	»	»
Extrait de viande	152	369	»	120	213	»	1	»	0,326
Nouilles	131	90	3	768	8	»	1	0,03	8,53
Graisse de porc fondue	7	3	990	»	»	»	1	330	»
Beurre	119	7	850	7	15	»	1	1,21	1,00
Fromage de gruyère	346	335	250	»	38,5	»	1	0,75	»
— de parmesan	275	441	159	»	57	»	1	0,36	»
Extrait de viande	217	304	»	»	175	»	1	»	»
Vin rouge de Bordeaux	830	»	»	83	»	»	»	»	»
— ordin. du Midi	760	»	»	98	»	»	»	»	»
Porter	871	7	»	67	4	»	1	»	9,57
Bière ordinaire	881	5	»	70	3	»	1	»	15,00
— légère	916	7	»	48	2	»	1	»	6,85

(1) Comprenant, quand il y a lieu, les alcools et les acides organiques libres ou à l'état de sels.
(2) Nous donnons dans cette colonne des déchets les chiffres des matières que l'animal ne digère pas, tels que : os, épiderme, cellulose, etc. Le *tant pour cent* est compté ces déchets compris.

ÉNERGIE CALORIFIQUE CORRESPONDANT A LA CONSOMMATION DES ALIMENTS

Chacune des principales espèces chimiques qui composent les aliments usuels se transforme en traversant l'économie. Grâce à son oxydation totale ou partielle et à ses autres transformations, elle produit en définitive l'énergie calorifique, dynamique, etc., nécessaire au fonctionnement de l'individu ; le complément de l'énergie dépensée est em-

prunté aux transformations de désassimilation des tissus eux-mêmes. Ce complément devient nul si l'état final de ces tissus est identique à l'état initial, comme il arrive chez l'adulte en santé qui ne varie pas de poids. Il nous reste donc pour calculer l'énergie disponible, d'après les règles et théorèmes que nous avons donnés plus haut, à faire connaître les chaleurs de combustion, d'hydratation, de dédoublement ou d'isomérisation qui correspondent aux transformations que subissent dans l'organisme chacun des principes immédiats des aliments ou des tissus. Nous avons vu d'ailleurs que ces quantités de chaleur sont égales à celles qui se mesurent au calorimètre à la condition que l'état initial et final de l'animal soit le même, et quelle que soit la série des transformations intermédiaires par lesquelles passent les matières qu'il consomme, les mécanismes de ces transformations et la suite des réactions intermédiaires.

(*a*) *Chaleur de combustion des composés organiques.*

En général, les principes immédiats organiques se brûlent dans nos tissus à l'état d'eau et d'acide carbonique pour la plus grande partie, lorsqu'ils ne contiennent que du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène; à l'état d'eau, d'acide carbonique et d'urée, s'ils sont azotés. Voici (*Tableau* A) les quantités de chaleur correspondant à la combustion totale de ces divers composés, et (*Tableau* B) à leur transformation en eau, acide carbonique et urée, quand ils produisent cette substance en traversant l'organisme. Les nombres qui suivent sont empruntés à M. Berthelot, *Ann. du Bureau des longit.* pour 1891, p. 600 et suivantes.

A. *Chaleur produite par la combustion totale des corps organiques non azotés.*

NOMS DES SUBSTANCES	FORMULES	POIDS MOLÉCULAIRES	CHALEUR DE COMBUSTION exprimée en grandes Calories et pour le poids moléculaire	CHALEUR DE COMBUSTION exprimée en grandes Calories et pour 1 gr. de matière
Alcools et phénols.				
Alcool méthylique	CH^4O	32	170	5,312
— vinique	C^2H^6O	46	324,5	7,054
Alcools propyliques	C^3H^8O	60	478 à 491	7,967 à 8,189
Alcool butylique de fermentation	$C^4H^{10}O$	74	633 à 637	8,554 à 8,608
— amylique et ses isomères	$C^5H^{12}O$	88	788 à 793	8,954 à 9,011
— éthalique	$C^{16}H^{34}O$	242	2565	10,590
Phénol	C^6H^6O	94	736,4 (solide)	7,834
Glycol	$C^2H^6O^2$	62	283	4,564
Propylglycol et ses isomères	$C^3H^8O^2$	76	431 à 436	5,672 à 5,737
Glycérine	$C^3H^8O^3$	92	392,5 (liquide)	4,261
Érythrite	$C^4H^{10}O^4$	122	502,6	4,119
Mannite	$C^6H^{14}O^6$	182	728,5	4,003

NOMS DES SUBSTANCES	FORMULES	POIDS MOLÉCULAIRES	CHALEUR DE COMBUSTION exprimée en grandes Calories et pour le poids moléculaire	CHALEUR DE COMBUSTION exprimée en grandes Calories et pour 1 gr. de matière
Alcools et phénols (*suite*).				
Glucose et ses isomères	$C^6H^{12}O^6$	180	673	3,739
Inosite	$C^6H^{12}O^6$	180	666,5	3,702
Quercite	$C^6H^{12}O^5$	164	709,8	4,328
Arabinose	$C^5H^{10}O^5$	150	559	3,726
Amidon	*n* ($C^6H^{10}O^5$)	*n* (162)	*n* 685	4,227
Inuline	*id.*	*id.*	678	4,184
Dextrine	*id.*	*id.*	667	4,117
Cellulose	$C^6H^{10}O^5$	162	682	4,209
Saccharose et ses isomères	$C^{12}H^{22}O^{11}$	342	1355	3,962
Raffinose	$C^{18}H^{32}O^{16}$	504	2026	4,012
Aldéhyde	C^2H^4O	44	269,5	6,125
Paraldéhyde	$C^6H^{12}O^3$	132	813,2	6,160
Acétone	C^3H^6O	58	424	7,310
Aldéhyde valérique	$C^5H^{10}O$	86	742	8,628
Œnanthol	$C^7H^{14}O$	114	1063	9,324
Camphre	$C^{10}H^{16}O$	152	1404	9,237
Quinone	$C^6H^4O^2$	108	656,8	6,081
Acides.				
Acide formique	CH^2O^2	46	70 (liquide)	1,521
— acétique	$C^2H^4O^2$	60	210,3 (liquide)	3,505
— propionique	$C^3H^6O^2$	74	366,9	4,958
— butyrique	$C^4H^8O^2$	88	524,7	5,962
— isobutyrique	$C^4H^8O^2$	88	517,8	5,884
— valérique	$C^5H^{10}O^2$	102	674	6,608
— caproïque	$C^6H^{12}O^2$	116	830	7,164
— caprylique	$C^8H^{16}O^2$	144	1138,7	7,908
— laurique	$C^{12}H^{24}O^2$	200	1759,7	8,798
— myristique	$C^{14}H^{28}O^2$	228	2061,8	9,040
— margarique (ou palmitique)	$C^{16}H^{32}O^2$	256	2371,8	9,262
— stéarique	$C^{18}H^{36}O^2$	284	2678,9	9,433
Acide oxalique	$C^2H^2O^4$	60	60	0,667
— malonique	$C^3H^4O^4$	104	207,6	1,996
— succinique	$C^4H^6O^4$	118	354	3,000
— lactique	$C^3H^6O^3$	90	329,5	3,661
— salicylique	$C^7H^6O^3$	138	734	5,319
— paroxybenzoïque	$C^7H^6O^3$	138	733	5,311
— citrique	$C^6H^8O^7$	192	480	2,500
— benzoïque	$C^7H^6O^2$	122	771	6,319
— quinique	$C^7H^{12}O^6$	192	833,7	4,389
Éthers; corps gras.				
Formiate de méthyle	$C^2H^4O^2$	60	232 (liquide)	3,867
— d'éthyle	$C^3H^6O^2$	74	380,6 (liquide)	5,142
Acétate d'éthyle	$C^4H^8O^2$	88	524	5,954
Carbonate diméthylique	$C^3H^6O^3$	90	339,7	3,774
— diéthylique	$C^5H^{10}O^3$	118	642,2	5,442
Trilaurine	$C^{39}H^{74}O^6$	628	5707,7	9,089
Trimyristine	$C^{45}H^{86}O^6$	722	6601,9	9,144
Trioléine	$C^{57}H^{104}O^6$	884	8718	9,862
Tristéarine	—	—	—	—

B. *Chaleur produite par la combustion totale au calorimètre des principales substances azotées et, dans l'organisme, avec production d'urée.*

NOMS DES SUBSTANCES	FORMULES	POIDS MOLÉCULAIRES	CHALEURS DE COMBUSTION EN GRANDES CALORIES		
			Calories pour le poids de la molécule (la combustion étant totale)	Calories pour 1 gramme de matière (*la combustion étant totale*)	Calor. dégagées par 1 gr. de matière *en tenant compte de l'urée formée* dans l'organisme (1)
Éthylamine.	C^2H^7Az	45	409,7	9,105	»
Triméthylamine.	C^3H^9Az	69	592,0	8,519	»
Aniline.	C^6H^7Az	93	818,5	8,801	»
Nitrile malonique	$C^3H^2Az^2$	66	395,1	5,987	»
— succinique	$C^4H^4Az^2$	80	545,0	6,812	»
Oxamide	$C^2H^4Az^2O^2$	88	286,0	3,250	»
Acétamide	C^2H^5AzO	59	288,2	4,884	»
Benzamide	C^7H^7AzO	121	852,3	7,044	»
Succinimide	$C^4H^5AzO^2$	99	439,2	4,436	»
Acétonitrile.	C^2H^3Az	41	291,6	7,112	»
Propionitrile	C^3H^5Az	55	446,7	8,122	»
Glycolamine	$C^2H^5AzO^2$	75	234,9	3,133	2,230
Alanine	$C^3H^7AzO^2$	89	389,2	4,370	3,562
Asparagine.	$C^4H^8Az^2O^3$	132	448,1	3,395	2,306
Acide aspartique	$C^4H^7AzO^4$	133	386,8	2,909	2,231
— hippurique	$C^9H^9AzO^3$	179	1012,9	5,659	5,490
Allantoïne (2).	$C^4H^6Az^4O^3$	158	413,8	»	»
Alloxane	$C^4H^4Az^2O^5$	160	278,5	»	»
Acide parabanique. . . .	$C^3H^2Az^2O^3$	114	212,7	»	»
Urée.	CH^4Az^2O	60	161,0	2,690	0,000
Tyrosine	$C^9H^{11}AzO^3$	181	1071,2	5,918	5,206
Taurine	$C^2H^7AzSO^2$	125	313,4	2,508	»
Leucine	$C^6H^{13}AzO^2$	131	855,0	6,526	6,191
Acide urique	$C^5H^4Az^4O^3$	168	461,4	2,747	1,040
Albumine d'œuf.	Inconnue	Inconnu	Inconnue	5,687	4,857
Fibrine du sang.	—	—	—	5,529	4,749
Hémoglobine	—	—	—	5,914	4,964
Osséine	—	—	—	5,414	4,546
Vitelline	—	—	—	5,784	4,954
Gluten.	—	—	—	5,994	5,245
Chitine.	—	—	—	4,655	4,235
Jaune d'œuf sec.	—	—	—	8,124	7,704

(1) *Compt. rend. Acad. des Sc.*, t. CXII, p. 1263. — (2) Les nombres calculés avec production d'urée sont tirés des mémoires de M. Berthelot, *ibid.*, t. CX, p. 884 et 925.

La quantité de chaleur produite par l'union de l'oxygène à l'hémoglobine pour constituer l'oxyhémoglobine, mesure *la chaleur qui se dégage dans le poumon* lorsque l'oxygène se fixe au sang. Cette chaleur est positive et il faut la déduire des quantités de chaleur ci-dessus indiquées pour calculer *la chaleur produite dans les organes mêmes où se fait la combustion des principes immédiats* ci-dessus lorsqu'ils s'u-

nissent non à l'oxygène libre, mais à celui qu'ils empruntent à l'oxyhémoglobine qui se change alors en hémoglobine.

Berthelot a montré que la chaleur ainsi dégagée par fixation de 32 gr. (ou une molécule) d'oxygène sur le sang veineux s'élève à $14^{Cal},77$, nombre comparable à celui de la formation de l'oxyde d'argent et du bioxyde de baryum. C'est à peu près le septième de la chaleur d'oxydation du carbone par le même poids d'oxygène ($97^{Cal},6$), valeur qui fournit, comme on le sait, une estimation approchée de la chaleur animale par la seule connaissance de l'oxygène consommé en chaque cas ou par celle de l'acide carbonique produit.

La chaleur animale peut donc être décomposée en deux parts; l'une, le septième environ de la chaleur totale, se produit dans le poumon lui-même par fixation de l'oxygène sur le sang; l'autre, les six septièmes restants, se dégage dans les plasmas et les tissus en vertu des oxydations qui s'y produisent, et grâce aussi aux phénomènes d'hydratation, de fermentation et d'isomérisme, ainsi que nous allons le voir [1].

Comme confirmation des nombres théoriques donnés aux tableaux précédents, on peut citer ceux qui résultent des observations directes de Rübner sur la production de la chaleur par des chiens nourris avec des quantités connues d'aliments, ou par des lapins soumis à l'inanition et chez lesquels on supputait ensuite les quantités de graisse, chair musculaire, albumine, etc., qui avaient disparu. Par cette méthode, Rübner a constaté, *par gramme* de matière sèche consommée, les dégagements de chaleur suivants :

	Calories constatées par expérience. —	Calories au calorimètre (urée déduite).
Albumine.	4,424	4,600
Muscles	4,000	
Graisses (moyenne).	9,300	9,300
Hydrates de carbone (moyens)	4,100	4,100

Les nombres de Rübner sont, on le voit, très rapprochés de ceux de Berthelot. Rübner a montré aussi que 100 grammes de graisse produisent, en brûlant chez l'animal, la même énergie calorifique que :

Viande (sèche)	243	grammes.
Amidon	232	—
Saccharose.	234	—
Glucose	256	—

Ces quantités de divers aliments sont dites *isodynamiques* : elles ne sont pas pour cela équivalentes au point de vue alimentaire.

[1] BERTHELOT, *Compt. rend.*, CIX, 778, et *Bull. Soc. chim.*, 3e série, III, 332.

(b) Chaleur due aux phénomènes d'hydratation et de déshydratation.

De tous les phénomènes d'hydratation les plus importants sont certainement ceux qui se produisent aux dépens des matières albuminoïdes qui composent la majeure partie de nos organes. On sait que ces principes fixent, en s'hydratant à fond, autant de fois $2H^2O$ qu'ils ont d'atomes d'azote; ils se comportent en un mot comme des *nitriles* et des *nitriles* d'acides bibasiques. Or, Berthelot a démontré que les nitriles sont presque toujours formés avec absorption de chaleur, ainsi que l'indique le tableau suivant :

Chaleur de formation de divers nitriles.

(Nombres rapportés aux poids moléculaires. Le signe — indique que la production du nitrile se fait avec absorption de chaleur.)

Nitrile formique	— 23,5	Nitrile oxalique	— 73,9 (gazeux)
— acétique	+ 0,5	— malonique	— 43,2 (cristal.)
— propionique	+ 8,7	— succinique	— 32,0 (cristal.)
— benzoïque	— 33,1	— glutanique	— 22,8 (liquide)
Cyanure benzylique	— 34,8		

On comprend donc que pour cette classe de corps en particulier, l'hydratation qui réalise leur transformation complète en sels ammoniacaux, devra dégager une quantité considérable de chaleur à la fois due à leur énergie interne (chaleur de formation), qui de latente devient en grande partie réelle pendant l'hydratation, et aussi au phénomène de l'hydratation lui-même. C'est ce que démontrent les nombres suivants :

Chaleur de transformation de nitriles en sels ammoniacaux.
(Absorption de $2H^2O$ *par atome d'azote).*

(Nombres rapportés aux poids moléculaires de ces corps et pour la matière dissoute dans l'eau.)

Nitrile formique	+ 10,4	Nitrile oxalique	+ 60,7
— acétique	+ 12,7	— malonique	+ 51,0
— propionique	+ 9,0	— succinique	+ 42,7
— benzoïque	+ 17,7		

On voit qu'en ce qui touche les nitriles qui répondent aux acides bibasiques, la quantité de chaleur ainsi produite par leur union à deux molécules d'eau, s'élève du quart au onzième de la chaleur qui serait dégagée par leur combustion totale.

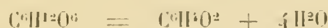
Admettant comme approximation le nombre moyen d'un huitième, nous l'appliquerons aux corps albuminoïdes, véritables nitriles d'acides bibasiques. Quoique ces albuminoïdes en se transformant en amides et

urée au sein de l'économie n'absorbent, en fait, qu'une molécule d'eau par atome d'azote, nous devons remarquer que la première molécule d'eau absorbée par les nitriles dégage la presque totalité de la chaleur produite par leur transformation en sels ammoniacaux. Il s'ensuit que *le huitième environ (le neuvième peut-être) de la chaleur due aux transformations des substances protéiques dans l'économie est attribuable à leur simple hydratation en dehors de tout apport d'oxygène libre extérieur* (¹)

Si, au lieu de se transformer en urée, l'azote des matières albuminoïdes passait à l'état de carbonate d'ammoniaque, comme cela paraît avoir partiellement lieu dans quelques maladies, dans l'agonie, dans l'urémie, dans la maladie de Bright, enfin dans les fermentations ammoniacales de la vessie ou de l'intestin, l'urée ainsi transformée par hydratation complète, dégagerait par molécule (60 grammes) environ 8 Calories, quantité positive qui explique la facilité de cette transformation, dans certaines cellules végétales ou animales aptes à hydrater l'urée, ainsi que dans quelques cas pathologiques (²).

Inversement, les phénomènes de déshydratation sont accompagnés d'absorption de chaleur : c'est ce qui se produit lorsque les amides se transforment en nitriles; ou lorsque la glycose se change en dextrine, amidon, cellulose, etc.

Ces déshydratations produisent, au contraire, de la chaleur si les corps passent de la série grasse à la série aromatique. C'est ainsi que la transformation de l'inosite $C^6H^{12}O^6$ en quinone $C^6H^4O^2$



$$C^6H^{12}O^6 = C^6H^4O^2 + 4H^2O$$

dégage $9^{Cal},2$.

La transformation de la quercite en hydroquinone



$$C^6H^{12}O^5 = C^6H^6O^2 + 3H^2O$$

dégage $24^{Cal},9$.

Le changement de l'acide quinique $C^7H^{12}O^6$ en acide oxybenzoïque correspondant $C^7H^6O^3$



$$C^7H^{12}O^6 = C^7H^6O^3 + 3H^2O$$

dégage $98^{Cal},7$.

La déperdition d'énergie sans condensation moléculaire, correspond aux liaisons nouvelles qui s'établissent dans les corps aromatiques entre les atomes de carbone, liaisons qui augmentent leur stabilité.

(¹) Berthelot et Petit, *Compt. rend.*, CVIII, 1217.
(²) Brthelot. *C. rend.*, CIX, 762.

(c) *Chaleur répondant aux transformations isomériques. Chaleur due aux dédoublements moléculaires.*

L'énergie qui devient actuelle lorsque les corps passent d'un état isomérique à l'autre est aussi, comme l'a fait encore voir M. Berthelot, une nouvelle cause de dégagement de chaleur ou une source de travail, pour les êtres vivants. Par exemple, lorsque l'acide cyanique CAzHO (qui se rattache de si près à l'urée et aux albuminoïdes) [1] se change en acide cyanurique en triplant sa molécule, il dégage, pour le poids moléculaire de 129 grammes, $43^{Cal},2$. Le glyoxal $C^2H^2O^2$ en se transformant en glycolide solide isomère dégage par molécule (soit 58 grammes) $4^{Cal},9$. L'éther glycolique ou oxyde d'éthylène C^2H^4O en passant à l'état d'aldéhyde dégage pour le poids moléculaire de 44 grammes $32^{Cal},9$. L'acide salicylique en se changeant en acide paroxybenzoïque fournit, pour son poids moléculaire de 138 grammes, $1^{Cal},2$.

Il en est de même des réactions accompagnées de dédoublements, soit qu'elles se produisent dans nos cellules, soit qu'elles résultent de l'action des ferments ordinaires. Lorsque dans la fermentation alcoolique la glycose se dédouble en alcool et acide carbonique, une molécule de glycose (ou 180 grammes) devrait dégager 29 Calories, si les produits deviennent libres; 47 Calories s'ils restent dissous [2]. La transformation de l'acide salicylique en phénol et acide carbonique dégage, pour le poids moléculaire de 138 grammes, $3^{Cal},63$. En se décomposant en acides formique et carbonique, une molécule d'acide oxalique ou 90 grammes, dégage (à l'état sec) $7^{Cal},5$.

Des transformations par hydratations, dédoublements, fermentations, isomérisme se passent à chaque instant sur un point ou sur un autre de l'économie et lui fournissent, en dehors de tout apport d'oxygène extérieur, une partie de l'énergie nécessaire à son fonctionnement. Les levures et les ferments empruntent à ces mécanismes la presque totalité de celle dont ils disposent : grâce à ces phénomènes ils peuvent, en partant des sels ammoniacaux, produire les matières albuminoïdes qui leur sont nécessaires, construire leurs cellules et se reproduire.

(1) On sait que l'on a $CAzHO + AzH^3 = COAz^2H^4$ ou *urée*.

(2) Et lorsqu'on ne tient pas compte de la formation simultanée de nouvelles cellules et de nouveaux principes organiques.

SOIXANTE-HUITIÈME LEÇON

ALIMENTATION NORMALE. — CALCUL DE L'ÉNERGIE QUI LUI CORRESPOND. RENDEMENT EN CHALEUR ET TRAVAIL.

Prenons maintenant les faits tels que nous les présente la pratique journalière. Mettant de côté toute théorie, adressons-nous à l'observation directe pour connaître les quantités de principes alimentaires consommés en 24 heures par l'homme adulte moyen. Si elles suffisent à l'entretenir bien portant, sans qu'il augmente ni diminue de poids, la consommation journalière de ses aliments correspondra exactement à la quantité de matière qui, se transformant dans le même temps en eau, acide carbonique, urée et produits divers, lui a fourni l'énergie totale dont il a disposé pendant cette période. Il nous sera donc possible de calculer, d'après sa ration alimentaire, la totalité d'énergie dont l'animal a disposé durant cette période et de faire le bilan de cette énergie à travers les diverses phases de ses modifications.

Les observations les plus autorisées fournissent pour l'alimentation de l'homme adulte les nombres suivants :

(a) Alimentation de l'homme au repos.

	Albuminoïdes	Graisses	Hydrates de carbone	AUTEURS
Bourgeois français ne faisant qu'un exercice modéré	120,0	70	330	*A. Gautier.*
Moyenne de la population de Paris[1].	115,0	48	333	*Id.*
Bourgeois anglais ne faisant qu'un exercice modéré	92,0	72	352	*Foster.*
Ouvrier allemand (au repos) . . .	137,0	72	352	*Pettenkoffer et Voit.*
Soldat suédois (en temps de paix). .	130,0	40	530	*Almen.*
Prisonniers (ne travaillant pas) . .	87,0	22	305	*Schüster.*
Paysan silésien.	80,0	16	552	*Meinert*
Moyenne.	108,0	49	403	

[1] Les nombres de cette *moyenne* ont une grande importance parce qu'ils résument la consommation de 2 500 000 habitants (hommes, femmes et enfants). Je les ai calculés d'après les chiffres officiels portant sur les dix années 1880-1890. Ils représentent donc très exactement la consommation moyenne par habitant.

Il peut être intéressant de savoir comment se compose par jour moyen l'alimentation normale d'un habitant de la ville de Paris. Nous avons établi le tableau qui suit d'après les documents officiels des *entrées aux octrois de la ville* et autres documents précis, calculés pour toute l'année, et divisés par le nombre moyen d'habitants. Les chiffres que nous allons donner sont donc très exacts comme

Dans le cas de l'homme qui fait un travail un peu fatigant, les nombres donnés par l'observation directe sont les suivants :

(b) Alimentation dans le cas de travail.

	Albuminoïdes	Graisses	Hydrates de carbone	AUTEURS
Ouvrier français travaill[t] beaucoup.	190	90	600	*A. Gautier.*
Forgeron anglais soumis à un travail fatigant.	176	71	666	*Playfair.*
Ouvrier suédois.	146	44	504	*Hildesheim.*
Soldat français (temps de guerre) [1].	192	40	651	*A. Gautier.*
Soldat suédois en campagne. . . .	146	59	557	*Almen.*
Ouvrier bavarois	118	56	500	*Voit.*
— allemand.	130	40	550	*Moleschott.*
Moyenne.	150	60	563	

On remarquera d'abord que l'alimentation moyenne de l'homme au repos fournit les rapports suivants :

Albumines.		Graisses.		Hydrates de carbone.
100	:	45,4	:	373

entre les poids d'albuminoïdes, de graisses et d'hydrates de carbone.

quantité et nature moyenne de la ration alimentaire journalière d'un habitant d'une grande cité vivant sous un climat tempéré comme le nôtre.

Tableau de l'alimentation moyenne d'un habitant de Paris par jour et par tête.

NATURE DES ALIMENTS	Quantités	contenant : Albuminoïdes calculés secs	Corps gras	Hydrates de carbone
Pain.	$410^{gr}0$	$36^{gr}9$	$4^{gr}8$	$184^{gr}5$
Viande (compris poisson, gibier, volaille, charcuterie).	266,0	53,0	11,0	3,0
Légumes (298 gr.), dont :				
Fruits	98,0			
Légumes verts	100,0	12,5	1,6	60,1
Pommes de terre	100,0			
Œufs	25,0	3,6	3.5	trace
Lait	150,0	7,1	6.0	6,0
Fromage.	6,0	2.0	1.2	trace
Beurre.	25,0	0,3	20,0	»
Vin, environ	$0^{lit}500$	trace	trace	40.0
Sucre	$40^{gr}0$	»	trace	40,0
Sel	18,0	»	»	»
Total.		$115^{gr}4$	$48^{gr}1$	$333^{gr}6$

(1) En temps de guerre, le soldat français reçoit : *pain*, 1 kilogr.; *viande*, 300 gr.; *fruits et légumes*, 500 gr.; *sel*, 16 gr.; *vin*, 250 cent. cub.; *lait* ou *fromage*, 30 gr. (*nouveaux règlements*). Ces nombres sont diminués d'un tiers environ en temps de paix. C'est à peu près la quantité d'aliments que consomme un bon ouvrier se livrant à un travail fatigant.

Dans le cas de l'alimentation de l'ouvrier qui travaille, ces rapports moyens deviennent :

Albumines.		Graisses.		Hydrates de carbone.
100	:	40,0	:	375 [1]

Il suit de ces chiffres pris tels que les donne l'observation pure et simple des faits que : 1° dans l'alimentation de l'ouvrier qui travaille, les rapports entre les matières albuminoïdes, grasses et amylacées ne changent pas sensiblement ; 2° que les matières alimentaires doivent être augmentées d'une moitié environ pour fournir à la dépense d'énergie d'un ouvrier ordinaire travaillant bien, mais sans excès.

A l'*état de repos*, l'alimentation moyenne normale, dont nous venons d'établir les quantités relatives et absolues en principes immédiats nutritifs, est apte à fournir à l'individu (en tenant compte de la transformation des albuminoïdes en urée dans l'économie) :

108 × 4,6	=	497	Calories	par les albuminoïdes [2] ;
49 × 9,3	=	455	—	par les graisses ;
403 × 4,1	=	1652	—	par les hydrates de carbone.
En tout :		2604	Calories par 24 heures.	

Pour l'*ouvrier qui travaille*, ces nombres moyens deviennent :

150 × 4,6	=	690	Calories	par les albuminoïdes ;
60 × 9,3	=	558	—	par les graisses ;
563 × 4,1	=	2308	—	par les hydrates de carbone.
En tout :		3556	Calories par 24 heures.	

Une augmentation de 952 Calories, ou plutôt son équivalent en énergie, doit donc être fournie à l'économie pour subvenir uniquement au travail. Nous allons revenir sur ces nombres importants.

Il est intéressant de connaître ce que sont les échanges nutritifs dans le cas de privation complète d'aliments, soit à l'état de santé, soit à l'état de fièvre. C'est ce qu'indique le tableau suivant, calculé pour les 24 heures :

(1) Voit admet que ces rapports doivent être normalement :: 100 : 47 : 420.

(2) Il suffit pour calculer les Calories disponibles de multiplier chaque quantité de principes immédiats indiqués aux tableaux p. 786 et 787 par le nombre de Calories que ce principe fournit, par gramme, en brûlant dans l'économie. Les tableaux des pages 788 et 790 combinés avec les précédents permettent de résoudre numériquement ce problème. C'est ce que nous avons fait ici.

Désintégration durant l'inanition.

	Emprunts aux tissus	Azote	Carbone	Excrétions	Azote	Carbone
ÉTAT DE SANTÉ (*Ranke*)	Mat. protéiques (50gr3)	7gr8	26gr5	Urée (17gr). . . Ac. urique (0gr2).	7gr8	3gr4
	Graisses (200gr7). . .	0,0	157,5	CO^2 expiré (662gr).	0,0	180,6
		7,8	184,0		7,8	184,0
ÉTAT DE FIÈVRE (*Burdon-Sanderson*)	Mat. protéiques (120gr)	18,6	63,6	Urée et acide urique (40gr) . .	18,6	8,3
	Graisses (200gr7). . .	0,0	157,4	CO^2 expiré (780gr).	0,0	212,7
		18,6	221,0		18,6	221,0

Ainsi en admettant la comparaison, un peu forcée il est vrai, entre deux individus pris l'un à l'état de santé, l'autre à l'état de fièvre, mais l'un et l'autre privés d'aliments, l'homme en santé produirait dans les 24 heures 231Cal,8 répondant à la consommation de ses albuminoïdes, et 1865 Calories répondant à la consommation de ses graisses, en tout 2096 Calories par 24 heures. Le fiévreux produirait dans ce même temps 552 Calories par ses tissus albuminoïdes et 1865 Calories par la combustion de ses graisses, en tout 2417 Calories, nombre supérieur au précédent et presque égal à celui que fournit l'alimentation moyenne. De là, comme conséquence, l'élévation de température des fiévreux; la consommation de l'énergie sous forme de travail et le refroidissement extérieur étant dans ce dernier cas très diminués.

DÉPENSE DE L'ÉNERGIE

Lieu de production de l'énergie actuelle ou sensible. — En nous occupant d'abord du cas de l'homme au repos, essayons de voir en quels points de l'économie se produit la consommation des principes combustibles aptes à fournir les 2600 Calories (ou leur équivalent) qui résultent de son alimentation normale journalière.

D'une part, la production d'énergie sensible est, toutes choses égales d'ailleurs, proportionnelle à la consommation de ses principes immédiats et celle-ci est en rapport, jusqu'à un certain point, avec la perte de poids de chacun des tissus par inanition. Voici un tableau qui essaye un classement des tissus à ce point de vue.

Perte relative de chaque tissu durant l'inanition (pour 100 parties).

	Pigeon.	Chat.
Graisses	93	97
Pancréas	64	17
Foie	52	54
Cœur	45	3
Muscles	42	31
Testicules	»	40
Peau	33	21
Reins	32	26
Poumons	22	18
Os	17	14
Tissus nerveux	2	3
	Chossat.	*Voit.*

Par cette voie, il est vrai très indirecte, nous sommes donc amenés à conclure que c'est au tissu adipeux que l'organisme emprunte la plus grande partie de l'énergie qu'il rend actuelle, et que c'est dans les interstices du tissu conjonctif et des muscles, remplis par ces mêmes graisses, que se produit surtout la chaleur nécessaire au fonctionnement des animaux. La consommation apparente, durant l'inanition, des muscles eux-mêmes et des tissus sous-jacents à la peau ou entourant les reins, doit avoir pour principale cause la disparition de la graisse interstitielle qu'ils contiennent. Nous voyons au contraire les poumons ne contribuer que pour une faible part à la production de l'énergie, les os moins encore et le tissu nerveux, y compris le cerveau, fonctionner jusqu'à la fin avec activité, suivant le mode propre à chacun d'eux, sans se consumer sensiblement.

D'autre part, les tissus respirent, et la consommation qu'ils font de l'oxygène est sensiblement proportionnelle à la quantité d'énergie qui prend en eux son origine. A cet égard, P. Bert a donné pour le chien les nombres suivants qui permettent de classer la *puissance respiratoire* relative des tissus :

100 de muscles	consomment en un temps donné.		53cc0	d'oxygène.
100 de rein	—	—	21,8	—
100 de rate	—	—	13,9	—
100 d'os avec moelle	—	—	10,6	—
100 de sang			28,8	—

Ces nombres donnent une idée approximative de la consommation relative d'oxygène dans chaque tissu. Ils montrent encore que c'est surtout dans les muscles que la chaleur et la force prennent naissance.

Dépense de l'énergie sous forme de chaleur. — La pro-

duction de la chaleur est chez les animaux à sang chaud une première et très importante forme de dépense de l'énergie.

Nous avons vu plus haut (p. 797) que, grâce à son alimentation, un homme adulte ordinaire, moyennement nourri et au repos, dispose dans nos climats de l'équivalent de 2600 Calories environ par 24 heures. Les physiologistes admettent, sans preuves bien suffisantes, que cette quantité de chaleur se dissipe de la façon suivante :

	Calories.
Rayonnement du corps par la peau	1700 (1)
Évaporation de la sueur, perspiration	370
— par les poumons	190
Échauffement de l'air expiré	80
— des ingesta	45
Calories équivalant au travail intérieur, fonctionnement, petits mouvements et déplacements inconscients (*par différence*)	215
Nombre trouvé ci-dessus par le calcul des aliments.	2600

Sur les 215 Calories équivalant aux travaux intérieurs et aux mouvements involontaires, on admet que 100 à 130 sont dépensées d'une part par le cœur pour faire circuler le sang (35 000 kilogrammètres), de l'autre par le travail presque inconscient de soutien du corps ou par les frottements. L'énergie répondant aux 100 autres calories se dépenserait à l'état de repos par les petits mouvements des membres, le balancement, la marche modérée, etc.

Dépense de l'énergie sous forme de travail. — A l'état de travail, le nombre de Calories disponibles, répondant à la ration de l'ouvrier (ou plutôt l'équivalent en énergie chimique) augmente à peu près proportionnellement à la consommation d'oxygène ou à l'exhalation de l'acide carbonique.

On a vu plus haut qu'en Europe, les ouvriers adultes qui se livrent à un travail soutenu, sans être excessif, ni très fatigant, absorbent un supplément d'alimentation répondant à 950 Calories. Calculées en travail d'après l'équivalent mécanique de la chaleur, ces 950 Calories seraient aptes à produire 404 000 kilogrammètres. En fait, ces ouvriers fournissent pratiquement et d'ordinaire de 60 à 70 000 kilogrammètres de travail utilisable, soit environ le sixième de la quantité théorique.

Mais pour arriver à calculer le *rendement maximum* de la machine humaine en travail réel, il est bon de serrer la question de plus près. Il est nécessaire de se placer expérimentalement dans des conditions spéciales : il faut mettre l'ouvrier dans des conditions où il puisse produire le maximum de rendement utile en s'attelant à une manœuvre qui

(1) Ce chiffre résulte des observations faites au calorimètre depuis Lavoisier.

lui soit familière; il faut aussi que le genre de travail qu'il exécute permette de tenir compte facilement des travaux secondaires de frottements, déplacements, soulèvement du corps s'il y a lieu; il faut enfin qu'on puisse connaître exactement ce que ces ouvriers consomment d'aliments par jour pour 9 à 10 heures de travail effectif.

En cherchant à me placer dans ces conditions, voici les observations que j'ai faites à ce sujet. Un ouvrier peut élever en 9 à 10 heures de 140 à 150 hectolitres d'eau et les porter à 10 mètres de hauteur au moyen d'une bonne pompe aspirante et foulante. Pendant ce travail, il ne se déplace pas, mais il abaisse et élève successivement à chaque coup de piston (8000 environ en 10 heures), le centre de gravité de la partie supérieure de son corps; il doit vaincre les frottements appréciables de la pompe et du volant [1]; enfin son cœur et ses muscles thoraciques travaillent de leur côté en poussant le sang à travers les capillaires et surmontant la pression atmosphérique. L'ensemble de tous ces travaux est calculé en kilogrammètres dans le tableau suivant :

Remplissage d'un foudre de 150 hectolitres en portant l'eau à 10 mètres de hauteur.	150 000 Kgr.
Élévation de la moitié du corps (35 kilogr.) à chaque coup de piston; pour 7 500 coups de piston	52 750
Travail pour vaincre les frottements de la pompe, environ.	9 450
— de systole du cœur pour 48 000 pulsations en 10 heures . . .	30 700
— de soulèvement de la cage thoracique, en 10 heures	7 800
Total du travail réel produit.	250 700 Kgr.

Frankland a trouvé de son côté 270 000 kilogrammètres pour le travail d'un ouvrier vigoureux allant jusqu'à la fatigue, et j'ai calculé qu'un bon ascensionniste fait un travail réel de 260 000 à 280 000 kilogrammètres en marchant 8 à 9 heures.

Pour produire les 250 700 kilogrammètres de travail réel ci-dessus, nos ouvriers des chais du midi de la France consomment, en automne, un supplément d'aliments qui contient (voir p. 796) les quantités suivantes de principes alimentaires pour lesquelles nous calculons en même temps les calories correspondantes :

	Calories calculées d'après la combustion *dans l'économie.*
69 grammes d'albuminoïdes secs	327
130 — d'hydrates de carbone	523
120 — d'alcool (1 litre de vin).	846
10 — de graisses.	93
Total.	1779

[1] Les frottements sont très faibles parce que le piston est complètement baigné dans le liquide et que l'axe de rotation du volant est bien graissé.

Ces 1779 Calories, si elles se transformaient intégralement en travail, fourniraient 756000 kilogrammètres; en réalité, nous avons vu que l'ouvrier en produit 250700; par conséquent il transforme en travail le tiers environ de la totalité de l'énergie chimique répondant à la ration supplémentaire qu'il consomme pour travailler. Quant au travail *utilisable*, il n'est que de 150000 kilogrammètres, c'est-à-dire qu'il ne correspond qu'au cinquième à peu près de la quantité qui répond, d'après la théorie, à l'excès d'aliments consommés pour faire ce travail.

De ces données et considérations il résulte qu'en général l'énergie fournie par les aliments se partage de telle façon que, à l'*état de repos*, l'équivalent des 2600 Calories disponibles se divise en deux : 2380 apparaissent à l'état de chaleur; 220 environ sont changées en travail de frottements, déplacements, mouvements du cœur, des muscles respiratoires, etc.

A l'*état de travail*, chez l'ouvrier bien nourri fournissant, dans un climat et par une saison tempérés, au moins 140000 kilogrammètres utiles, 2600 + 1779 Calories (ou plutôt l'énergie correspondante) sont dépensées comme il suit : l'énergie répondant à 2380 + 600 Calories passe à l'état de chaleur, et celle de 1180 + 220 passe à l'état de travail. En un mot, chez l'homme qui travaille, sur 5380 Calories (ou plutôt leur équivalent en potentiel) dont il dispose, 1400 passent à l'état de travail et 3980 sont transformées en chaleur. Pour 100 parties d'énergie latente emmagasinée par l'alimentation, il apparaît donc dans le cas de travail :

A l'état de chaleur	74 parties.
A l'état de travail	26 —

Chez l'homme qui ne travaille pas, 100 parties d'énergie se divisent au contraire de la façon suivante :

A l'état de chaleur	91,5 parties.
A l'état de travail	8,5 —

On peut encore faire le calcul suivant : Un homme au repos absorbe environ 30 grammes d'oxygène par heure; durant le travail il en absorbe environ 132 grammes. D'après les nombres ci-dessus donnés, il se fera *par gramme d'oxygène consommé* :

En 10 heures au repos : $\frac{1}{30} \times \frac{2604}{24} \times 10 = 37^{\text{Cal.}},5$

En 10 heures de travail : $\frac{1}{132} \times \frac{2604 + 1779}{24} \times 10 = 14^{\text{Cal.}},1,$

Un gramme d'oxygène consommé répondant toujours à peu près à la

même quantité de chaleur disponible, on voit donc que le travail dynamique fait disparaître une quantité très importante de la chaleur qui serait produite au repos grâce à la même consommation d'oxygène et d'aliments. Le rapport de l'oxygène consommé pour produire du travail à celui qui l'est pour produire de la chaleur n'est pas le même que le rapport de l'énergie totale apparue sous forme de travail dynamique à la chaleur totale ; mais Hirn a fait remarquer que durant la période de travail la production des forces vives (chaleur et travail) venant à *doubler*, la quantité d'oxygène consommée est *quadruplée*, ainsi qu'on le voit d'après les nombres ci-dessus [1].

Travail physiologique : sécrétions, excrétions, accroissement, travail cérébral. — La dépense de potentiel, dépense pour ainsi dire latente dont les tissus vivants sont le siège continu, celle qui est consommée par les glandes qui sécrètent, celle que dépense la cellule pour assimiler, organiser, grandir et se reproduire, aussi bien que le cerveau pour fonctionner, toute cette dépense a pour origine l'énergie emmagasinée dans les aliments ou les réserves, énergie qui de potentielle devient en partie cinétique et apparaît sous forme de phénomènes caloriques ou mécaniques.

La dépense correspondante à ces actes peut se calculer si l'on connait l'*état initial* et l'*état final* du système. La production d'une substance nouvelle en partant de composants donnés, ses dédoublements, ses isomériés dégagent ou absorbent de la chaleur, ainsi qu'on l'a vu plus haut, et diminuent ainsi, ou bien augmentent, l'énergie totale disponible.

On doit remarquer ici que dans un système fermé qui ne reçoit rien, qui ne fournit rien au dehors, et qui, après diverses transformations, revient à son état initial, l'énergie reste constante quels que soient les phénomènes qui s'y passent et le cycle suivant lequel se sont succédé les phénomènes. De telle sorte qu'à chaque instant, et malgré les modifications passagères et les phénomènes intermédiaires, l'énergie doit, dans ces systèmes isolés, rester constante, si l'état final se trouvant identique à l'état initial, les pertes ont été exactement compensées par les gains.

Il s'ensuit que tous les actes directeurs, excitateurs, modérateurs, propres aux êtres vivants, et d'où résulte le renouvellement normal des tissus et la conservation de l'être, aussi bien que ceux d'impression, de sensation, de pensée, etc., actes d'où résulte le passage de l'être qui en est le siège par une série ordonnée d'états ou de formes transi-

[1] On a du reste fait ici une hypothèse qui n'est pas tout à fait exacte, c'est que, durant le travail, l'oxygène est consommé proportionnellement aux aliments, et suivant la même loi que pendant le repos.

Au point de vue pratique du *travail* chez l'animal de ferme, voir le mémoire de Sanson : *la source du travail musculaire* (*Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, septembre-octobre 1880).

toires, laissant l'organisme matériel avant et après identique à lui-même, ne correspondent à aucune dépense d'énergie. Que l'animal ait manifesté sa vie sous une forme ou sous une autre, qu'il ait ou non senti, pensé, voulu, *s'il est revenu à son état initial*, pour une même consommation d'aliments et d'oxygène, il aura disposé de la même quantité d'énergie, il aura rayonné le même nombre de Calories, ou produit dans le temps considéré le même travail mécanique. La pensée, la volition, la vie même, c'est-à-dire l'ordre et la succession des faits en vue de la conservation de l'être, n'auront pas fait disparaître proportionnellement la moindre parcelle de l'énergie.

La consommation d'une même quantité d'albumine, de graisse, de sucre, chez une hydre, un mollusque, un homme raisonnable, revenus chacun après fonctionnement à leur état initial, produira la même quantité de chaleur ou de travail équivalent, quelle que soit la nature de leur fonctionnement, que ces animaux pensent, sentent ou ne vivent que d'une vie végétative.

Ce principe fondamental de la dynamique rationnelle s'applique aussi bien aux actes mystérieux du travail cérébral ou de la mise en jeu de la volonté, qu'à la série des modifications de pure forme produits chez l'être vivant lors du fonctionnement des organes et des tissus. La pensée, la volition, et en général, tous les phénomènes, qui après que le cycle a été parcouru et que l'organisme est revenu à son point de départ, ne laissent de réel que l'ordre de leur succession ou le souvenir de leur existence, n'ont aucun équivalent dynamique; c'est avec raison que Descartes les séparait des phénomènes de la mécanique mesurables par des masses et des vitesses. *On pense métaphysiquement*, dit-il, *mais on vit et l'on agit physiquement*. Nous nous sommes déjà étendu, à plusieurs reprises, en particulier dans notre *Ire Leçon*, p. 2, sur la non-équivalence des phénomènes de pure forme avec ceux qui sont réductibles à des mesures de poids et à des transports de masse.

En somme, l'être animé ne consomme rien pour vivre, il rend intégralement, après avoir parcouru le cycle complet de son fonctionnement et être revenu à son état d'équilibre initial, la totalité de l'énergie dont il disposait, énergie proportionnelle à celle des aliments consommés. On en retrouve intégralement l'équivalent dans la chaleur rayonnée par l'animal, le travail dynamique qu'il a accompli et la structure des principes immédiats nouveaux qu'il a produits ou organisés durant ce même temps. C'est ce que M. Berthelot a si bien résumé par ces mots : *L'entretien de la vie ne consomme aucune énergie qui lui soit propre.*

SOIXANTE-NEUVIÈME LEÇON

ÉQUILIBRE ENTRE LES APPORTS NUTRITIFS ET LA DÉSASSIMILATION GÉNÉRALE

Beaucoup d'auteurs ont essayé de se rendre compte de l'*ensemble des échanges* qui se passent chez l'animal vivant et de dresser le bilan des entrées et des sorties non seulement de chaque élément simple, mais aussi de chacun des principes immédiats qui constituent l'être tout entier, albuminoïdes, graisses, hydrates de carbone, eau et sels, pour en déduire les lois de leurs transformations et essayer d'établir la statistique complète des actes de la vie.

Boussingault tenta le premier, en 1839, d'aborder expérimentalement ce problème. Sa méthode consistait à nourrir un animal de façon à ce qu'il ne changeât pas de poids, et à doser complètement le carbone, l'hydrogène, l'oxygène et l'azote total de ses aliments d'une part, de ses excréments de l'autre. Les différences entre les premiers poids et les seconds lui donnaient le carbone, l'hydrogène et l'azote rejetés par le poumon et la peau à l'état d'acide carbonique, d'eau et d'azote libre ou ammoniacal.

A cette première méthode, Ludwig, Reiset, Voit et Pettenkoffer, Stohmann et Henneberg, Ranke, etc., en ont substitué de plus directes ou de plus complètes qui permettent de suivre le sort de chaque élément et presque de chaque substance, depuis son entrée jusqu'à sa sortie de l'économie. Les plus célèbres expériences faites dans cette voie sont celles de Pettenkoffer et Voit, dont nous avons donné le principe et décrit la marche à propos de la *Respiration* (p. 459). Leur méthode permet de dresser le tableau complet des recettes et des dépenses d'un même individu durant des jours et même des semaines. Voici comment ils opéraient :

1° Ils nourrissaient l'animal qui devait être mis en expérience de telle façon que son poids arrivât à rester autant que possible constant.

2° Ils constataient le poids de chaque matière alimentaire fournie au sujet en expérience, matières dont on avait déterminé la composition en eau, sels et principes immédiats divers.

3° L'animal étant placé dans la chambre respiratoire, les expérimentateurs dosaient : (*a*) Le poids d'oxygène disparu en traversant l'appareil, oxygène qui avait servi à la respiration ; (*b*) Les quantités d'acide carbonique et d'eau expirées et perspirées ; (*c*) La quantité d'hydrogène et d'hydrogènes carbonés excrétés ; (*d*) Les quantités d'urée, d'eau, de matières extractives et de sels fixes des urines ; (*e*) Le poids des fèces et leur composition.

Composition centesimale moyenne de divers aliments usuels et des excrétions (rapportée à 100 parties de ces substances).

SUBSTANCES ANALYSÉES	EAU	MATÉRIAUX SOLIDES	CARBONE		HYDROGÈNE		OXYGÈNE		AZOTE		SELS	
			Matières à l'état sec	*Matières à l'état humide*	*Matières à l'état sec*	*Matières à l'état humide*	*Matières à l'état sec*	*Matières à l'état humide*	*Matières à l'état sec*	*Matières à l'état humide*	*Matières à l'état sec*	*Matières à l'état humide*
Blanc d'œuf sec	0,00	100	54,96	»	7,15	»	21,73	»	15,80	»	0,36	»
Viande fraîche	75,90	24,10	51,95	12,52	7,18	1,73	21,37	5,15	14,11	3,40	5,39	1,30
Pain noir de 2 jours sans croûte	46,35	53,65	45,41	24,36	6,45	3,46	41,63	22,23	2,39	1,28	4,12	2,21
Axonge	traces	»	79,00	»	11,00	»	10,00	»	»	»	»	»
Fécule	15,79	84,21	44,20	37,22	6,70	5,69	49,10	41,35	»	»	»	»
Urée	»	100	20,00	»	6,66	»	26,67	»	46,67	»	»	»
Acide urique	»	100	35,72	»	2,38	»	28,57	»	33,33	»	»	»
Fèces humains exempts de sels (alimentation de viande)	»	»	54,70	»	»	»	»	»	12,20	»	11,90	»
Fèces humains (alimentation mixte)	»	»	47,90	»	»	»	»	»	6,12	»	12,00	»
— (alimentation grasse)	»	»	54,80	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Fèces de chien nourri de viande	72,49	27,51	»	12,04	»	1,72	»	3,68	»	1,72	»	8,35

On pouvait ainsi dresser le bilan des entrées et des sorties de chacun des éléments.

Pour simplifier les calculs, Pettenkoffer et Voit avaient dressé d'avance le tableau ci-contre (p. 806) de la composition des aliments et excréments, tableau que nous reproduisons à cause de l'importance pratique de plusieurs des données qu'il contient.

Un chien ayant été placé dans l'appareil de Pettenkoffer et Voit (p. 459), il y passa 5 jours successifs et consomma pour tout aliment, 1 500 gr. de viande fraîche par 24 heures. Après le 3ᵉ jour on constata que l'animal ne perdait ni ne gagnait de poids et l'on mesura, à partir de ce moment, la totalité de ses excrétions de toute sorte. Le tableau suivant donne leur quantité moyenne pour 24 heures ainsi que la totalité des recettes faites par l'animal dans ce même temps :

Dépenses.		*Recettes.*	
Urines.	1075gr0		
Excréments	40,7		
Acide carbonique excrété. . .	538,2	Viande	1500gr0
Eau expirée et perspirée . . .	354,8	Oxygène (de l'air) inspiré. . .	477,2
Hydrogène protocarboné exhalé.	1,6		
Hydrogène exhalé	1,4		

Le poids d'oxygène emprunté à l'air (pour 100 gr. de cet élément passés à l'état CO^2 excrété) fut, dans cette expérience, de 82 grammes ; le reste de l'oxygène rejeté sous forme d'acide carbonique CO^2, soit 18gr pour 100 venait des aliments. Le bilan de chaque élément s'établit comme il suit :

Dépenses.		*Recettes.*	
Carbone :		**Carbone :**	
Dans l'urée excrétée	21gr6	Dans 1500 gr. de viande . .	187gr8
Dans les matières extractives des 1075 gr. d'urine . . .	9,6		
Dans les 40gr,7 d'excréments.	4,9		
Dans l'acide carbonique total.	146,7		
Dans l'hydrog. carboné excrété.	1,2		
Total.	184gr0	Total. . . .	187gr8
Hydrogène :		**Hydrogène :**	
Dans l'urée excrétée	7gr2	Dans la viande sèche	25gr95
Dans les matières extractives de l'urine.	2,5	Dans l'eau de la viande . . .	126,50
Dans l'eau de l'urine . . .	102,5		
Dans les excréments secs. . .	0,7		
Dans l'eau des fèces.	3,2		
Dans l'eau de la perspiration .	39,4		
Dans le gaz hydrocarboné excrété.	0,4		
Dans l'hydrogène excrété. . .	1,4		
Total.	157gr3	Total.	152gr45

Azote :		**Azote :**	
Dans l'urine.	50^{gr}4	Dans la viande.	51^{gr}0
Dans les excréments	0,7		
Total.	51^{gr}1	Total.	51^{gr}0
Oxygène :		**Oxygène :**	
Dans l'urée	28^{gr}8	Dans la matière sèche de la viande	77^{gr}25
Dans les matières extractives des urines	15,9	Dans l'eau de la viande . . .	1012,0
Dans l'eau de l'urine	820,3	Emprunté à l'air inspiré. . .	477,2
Dans les excréments secs . . .	1,5		
Dans l'eau des excréments. .	26,3		
Dans l'ac. carbonique excrété.	391,5		
Dans l'eau perspirée	315,4		
Total.	1599^{gr}7	Total.	1566^{gr}45
TOTAL DES DÉPENSES.	**1992^{gr}1**	TOTAL DES RECETTES.	**1957^{gr}7**

Quelles que soient les objections qu'on ait faites à la méthode de Pettenkoffer et Voit[1], et quoique ces auteurs se soient bornés à peser les aliments et les excréta et à conclure leur composition élémentaire d'après le tableau dressé d'avance de leur composition moyenne, on voit qu'à 1 pour 100 près environ, l'on arrive à retrouver dans les excrétions la totalité des éléments contenus dans les aliments absorbés.

On voit aussi, d'après le bilan ci-dessus, comment ces éléments se distribuent dans les diverses déjections et dans les produits expirés.

Le *carbone* des *excreta* est en déficit de plus de 3^{gr},5 sur celui des aliments, ce qui peut s'expliquer, quoique la variation de poids du corps du chien en expérience ait été nulle, lorsqu'on observe que cet élément a été dosé dans une fraction trop petite de l'air sortant de l'appareil[2] d'une part, et pour les *ingesta* grâce à la composition moyenne de la viande. L'*azote* paraît ne pas avoir varié, mais nous savons, d'après les observations de Regnault et Reiset, Seegen, Stohmann et Leube, qu'une petite quantité de l'azote disparaît à l'état gazeux par le poumon et la peau : La méthode de Pettenkoffer et Voit était tout à fait insuffisante pour constater ce point délicat. En fait, ainsi que je l'ai souvent

[1] Voir p. 460 de ce Volume. Les petites différences observées tiennent surtout aux erreurs que comportait l'analyse de trop petites quantités d'air emprunté à celui qui sortait de l'appareil respiratoire, et au calcul des *ingesta* et *excreta* fait d'après des tableaux de moyennes dressés d'avance. C'est ainsi que les 35 grammes d'augmentation des *excreta* sur les *ingesta* paraissent se distribuer entre l'hydrogène et l'oxygène *dans les proportions de l'eau*, comme si une cause était intervenue pour grever d'une erreur systématique le dosage de l'eau à la sortie de l'appareil.

[2] La méthode de dosage du carbone comportait de grandes incertitudes à cause de la faible quantité d'air expiré qu'on a analysée, ce qui multipliait dans un large rapport les erreurs commises.

rappelé dans ces *Leçons*, l'animal vit en partie anaérobiquement, et j'ai constaté que dans ces conditions les matières albuminoïdes dégagent toujours un peu d'azote gazeux.

Le poids de l'*eau* des urines, fèces et produits perspirés, a été de 1205gr.9; or les 1500 grammes de viande n'en contenant que 1138gr.5, il a fallu que la différence, soit 67gr.4, se soit formée dans l'économie par la combustion de l'hydrogène des principes immédiats.

Si l'on ajoute le poids de l'*oxygène* nécessaire pour faire ces 67gr.4 d'eau, soit 59gr.9, à celui qui est contenu dans l'urée sèche (28gr.8), dans les matières extractives urinaires (15gr.9), dans les excréments secs (1gr.5) et dans l'acide carbonique excrété (391gr.5), on arrive au total de 497gr.6 d'oxygène nécessairement fournis par l'air ou les aliments. Or on a constaté que 477gr.2 de ce gaz avaient été empruntés à l'air. On a remarqué plus haut que le poids des recettes était grevé de 33gr.4 d'oxygène, ce qui peut s'expliquer en admettant que l'animal en expérience ait fabriqué un peu de graisse tout en ne changeant pas de poids, émettant ainsi relativement plus d'oxygène à l'état d'acide carbonique que s'il avait simplement assimilé ou brûlé ses hydrates de carbone alimentaires. Cette hypothèse est d'autant plus probable que l'on sait que les animaux au repos et à l'obscurité tendent à l'engraissement.

On observera que sur 100 parties d'oxygène contenu dans l'acide carbonique excrété, 82 seulement ont été empruntées à l'air, et que le reste provient des aliments. D'autre part, si de l'oxygène de la totalité des excrétions, on soustrait celui qui a été apporté à l'état d'eau par les 1500 grammes de viande ayant servi d'aliments, il reste 1599gr.7 — 1012gr = 587gr.7 d'oxygène dans les excrétions, abstraction faite de l'eau que l'animal a absorbée toute formée. Or l'air n'a fourni que 477gr.2 d'oxygène à cet animal, par conséquent 587gr.7 — 477gr.2 = 110gr.5 d'oxygène ou 18.8 pour 100 ont été directement fournis par la partie organique de l'aliment et celui-ci a pu se transformer en eau, acide carbonique, urée, etc., pour près du cinquième de sa quantité totale sans aucune intervention de l'oxygène de l'air, c'est-à-dire anaérobiquement [1].

Ces expériences nous montrent enfin que plus de la moitié des excréta se fait chez les carnivores par la voie urinaire.

Dans l'alimentation des herbivores, le bilan des entrées et des sorties

[1] Nous avons montré à propos de la formation de graisses dans l'économie qu'il en était bien ainsi, et qu'après un repas riche en sucres et matières amylacées, l'animal rejette par le poumon un volume d'acide carbonique très supérieur à celui de l'oxygène qu'il consomme. Il fabrique en un mot des graisses par pure fermentation anaérobie de ses hydrates de carbone qui se dédoublent directement en perdant CO^2. Nous avons établi aussi que l'urée elle-même était, au moins en partie, un produit de destruction anaérobie, un produit d'hydratation, des matières albuminoïdes. Il ne peut plus y avoir de doute sur ce point.

se répartit autrement, l'équilibre définitif arrivant également à s'établir. Voici, d'après Boussingault, quelques chiffres relatifs à l'alimentation du cheval calculée par 24 heures :

	ENTRÉES	SORTIES		
		Par les fèces	Par l'urine	Par la respiration et la perspiration
Eau	17 364gr7	10 725gr0	1 028gr0	5 611gr7
Carbone.	3 938,5	1 364,7	108,7	2 465,0
Hydrogène.	446,5	179,8	11,5	255,0
Oxygène.	3 209,2	1 328,8	34,1	1 846,1
Azote.	139,4	77,6	37,8	24,0
Cendres.	672,2	573,6	109,9	0,0
Total. . .	25 770gr0	14 249gr5	1 330gr0	10 201gr8

Quelque indirecte que soit la méthode suivie par Boussingault, ce dernier tableau montre très visiblement la différence qui existe entre le carnivore et l'herbivore au point de vue du mode d'élimination des divers principes alimentaires. La voie fécale l'emporte de beaucoup chez l'herbivore sur la voie urinaire, qui est au contraire prépondérante chez le carnivore pour tous les éléments. Chez le premier, la moitié environ du poids des matières introduites par l'alimentation est entraînée avec les fèces ; la respiration et la perspiration emportant relativement moins de carbone, d'hydrogène et d'oxygène, mais plus d'azote que chez le carnivore. Le tableau suivant établit ce parallélisme :

Excrétion relative des divers éléments chez l'herbivore et le carnivore.

	EAU ÉLIMINÉE %		CARBONE ÉLIMINÉ %		HYDROGÈNE ÉLIMINÉ %	
	Cheval	Chat	Cheval	Chat	Cheval	Chat
Excréments. . . .	61,8	1,2	34,6	1,2	40,3	1,1
Urines.	5,9	82,9	2,7	9,5	2,5	23,2
Respiron et perspiron.	32,3	15,9	62,7	89,3	57,2	75,7
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

	AZOTE ÉLIMINÉ %		OXYGÈNE ÉLIMINÉ %		CENDRES %	
	Cheval	Chat	Cheval	Chat	Cheval	Chat
Excréments. . . .	55,7	0,2	41,4	0,2	85,7	92,9
Urines.	27,1	99,1	1,0	4,1	14,3	7,1
Respiron et perspiron.	17,2	0,7	57,6	95,7	0,0	0,0
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

L'influence du régime sur la nutrition se fait sentir d'une façon très marquée dans les cas d'alimentation exclusive si l'on vient à ne donner à l'animal que de la viande, des graisses ou des hydrates de carbone. A ce sujet Voit a publié avec Bischoff et Pettenkoffer une série d'expériences très instructives. En nourrissant des chiens uniquement avec de la viande maigre, ils ont constaté que la quantité d'albuminoïdes qui traverse l'économie, pendant que ces animaux ne subissent ni accroissement ni diminution sensible, allait croissant avec la quantité de viande ingérée. A un moment donné l'aliment en excès n'est plus assimilé mais simplement rejeté par l'intestin, comme l'indique l'analyse des fèces et la non-absorption proportionnelle d'oxygène dans le poumon.

Lorsque les quantités de viande fournies sont insuffisantes, l'économie brûle ses tissus musculaires, et surtout adipeux, qui diminuent de poids. Si la viande ingérée est surabondante, il se fait un faible dépôt de graisses dans les organes. Si la dose s'élève encore, l'économie souffre de cet excès qui se traduit par une perte de matières albuminoïdes. Ces diverses circonstances sont résumées dans le tableau suivant :

Pertes ou gains de l'économie suivant la quantité de viande ingérée.

Viande ingérée	Matières albuminoïdes disparues calculées d'après l'azote éliminé	Perte ou gain de l'économie en matières azotées	Perte ou gain de l'économie en corps gras	Oxygène absorbé	Oxygène nécessaire pour oxyder les matières disparues
0gr	165gr	— 165gr	— 95gr	330gr	329gr
500	599	— 99	— 47	341	332
1000	1079	— 79	— 19	453	398
1500 . . .	1500	0,0	+ 4	487	477
1800	1757	+ 43	+ 1		592
2000 . . .	2044	— 44	+ 58	517	524
2500	2512	— 12	+ 27		688

A mesure qu'on force le poids de la matière azotée alimentaire, l'urée augmente dans les urines, non pas proportionnellement à la viande ingérée, mais à celle qui est réellement assimilée.

L'addition de graisses à la viande donne lieu à une épargne de matières azotées, mais le régime de graisse pure n'empêche pas la désassimilation des albuminoïdes. Celle-ci, calculée d'après l'urée, s'accroît jusqu'à une certaine limite avec la quantité de viande ingérée et malgré l'addition des corps gras. Lorsqu'à une ration moyenne de viande on ajoute beaucoup de graisse, une partie de ces dernières se dépose dans les organes, mais une autre plus considérable est brûlée et disparaît.

Les carnivores exclusivement nourris avec des hydrates de carbone

(amidon, sucre, etc.) dépérissent comme s'ils étaient soumis au régime de l'inanition. Ils consomment leurs tissus azotés, tout en faisant quelquefois, et en même temps, des réserves de corps gras. Lorsqu'à leur régime exclusif de viande on ajoute au contraire des aliments hydrocarbonés, ils augmentent de poids et ils éliminent une moindre proportion d'urée. Une petite quantité d'amidon suffit à leur fournir facilement de la graisse et à produire une partie de l'énergie qu'ils empruntaient auparavant tout entière à la désassimilation de la chair musculaire.

Nous avons vu plus haut comment peut être comprise l'alimentation normale et les rapports qui doivent exister entre les principes albuminoïdes, les graisses et les hydrates de carbone pour arriver à tirer le meilleur parti des aliments au point de vue de la conservation de la santé et de la production de la chaleur et de la force.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les organismes vivants fonctionnent en vertu d'une énergie qui leur vient tout entière de l'extérieur par les aliments chez les animaux; grâce à la chaleur et à la lumière solaires, chez les végétaux à chlorophylle.

Le mode de fonctionnement de ces organismes est déterminé par leur structure, de même que dans chaque principe immédiat les fonctions chimiques sont corrélatives des divers modes d'agrégation des corps simples qui les constituent.

C'est dans la texture des cellules et des tissus et dans la constitution chimique des principes immédiats qui les forment que réside le secret de leur activité spécifique, et c'est dans le mode d'agencement de ces tissus entre eux et avec un tissu directeur général, le tissu nerveux qui les pénètre de toute part, qu'il faut chercher la cause qui préside à la vie d'ensemble, le principe qui enchaîne tous ces phénomènes sans les produire, principe que l'on a vainement cherché à définir autrement et qu'on a nommé quelquefois le *principe vital*.

Nous constatons que, dans chaque être vivant, le mode d'agencement de la matière est, pour chacun des organes et des tissus qui les forment, le même que chez ses procréateurs, et que cette structure est transmise par une petite quantité de matière venue des ascendants. La formation, l'accroissement et le fonctionnement du nouvel être résultent de l'organisation, du développement et des fonctions inhérentes à cette petite quantité de matière initialement transmise par la génération.

La reproduction des organes et des tissus est donc corrélative de la transmission matérielle de quelques-unes des molécules spécifiques issues d'un être semblable antérieur, et pour avoir une idée du mécanisme ainsi transmis, mécanisme qui va régler le fonctionnement et conserver l'espèce, nous pouvons, invoquant le principe du rapport des effets aux causes, chercher à connaître ces dernières par leurs effets.

Ceux-ci consistent dans la reproduction des organes, tissus et *molécules chimiques intégrantes* de l'ascendant. Or la science moderne a surabondamment établi que toute modification dans la structure de ces dernières molécules amène une modification dans leurs fonctions chimiques. Des observations nombreuses ont démontré d'autre part que toute variation dans l'organisation de l'être est accompagnée de modifications, transmissibles par la génération, de plusieurs de ses principes constitutifs; nous concluons donc que réciproquement toute modification dans la structure ou la composition chimique des molécules primitives qui forment les organes d'un être vivant (modifications introduites par les variations du milieu, de l'alimentation, quelquefois peut-être par la coalescence des principes actuels avec des molécules étrangères à cet organisme), devient pour lui une cause de variation de ses organes et par conséquent de leurs fonctions, variation apte à modifier secondairement, en vertu de ce mécanisme intime, son aptitude à reproduire exactement les êtres dont il provient.

Par conséquent, la structure et le fonctionnement de l'être vivant résultent de la structure et des fonctions de ses organes et *ceux-ci sont modifiés dès qu'on fait varier la nature des principes chimiques qui les composent.*

C'est ainsi que la vie générale est en relations étroites et certaines avec le fonctionnement des molécules dernières qui servent à construire les protoplasmas cellulaires; proposition fondamentale que nous avons essayé d'établir autrefois par nos recherches personnelles.

Nous avons aussi montré au cours de ces *Leçons* qu'il faut distinguer dans l'être doué de vie deux ordres de phénomènes : les uns sont des modes de l'énergie qui se manifestent à nous et se mesurent sous forme de chaleur, de travail mécanique, d'affinité ou force chimique, etc. Quels que soient leurs modes, ces variantes de l'énergie peuvent se succéder, se transformer l'une dans l'autre, suivant les lois de l'équivalence des forces matérielles toujours calculables en mesures de masses et de vitesses. C'est par l'alimentation que les animaux emmagasinent cette énergie qu'ils transforment ensuite, suivant leurs besoins, à travers leurs organes. Mais il est d'autres phénomènes sensibles qui n'ont avec les précédents aucune commune mesure, et ne sauraient leur équivaloir. Ils se révèlent seulement par des *variations de rapports entre les parties* ou par

l'*ordre dans la succession des faits*. Ils consistent dans les figures, positions, formes que prend la matière. Ces phénomènes ne sont relatifs qu'à l'organisation, aux relations des parties entre elles, et c'est d'eux qu'indirectement paraissent résulter la direction et la succession des faits matériels. La structure d'une molécule chimique, pas plus que celle d'un organe, n'ont, en tant que formes, d'équivalent mécanique : l'une et l'autre déterminent cependant dans le premier cas le mode de réagir de cette molécule, dans l'autre le mode de fonctionner de l'organe, et d'une façon plus générale chez les êtres vivants, la suite, la dépendance, l'harmonie des actes fonctionnels d'où résulte la vie.

La vie c'est l'état de fonctionnement de ces agrégats qui *empruntant toute leur énergie au monde extérieur* la font, grâce à leur organisation définie comme on vient de le dire, concorder vers un but commun. Les organes de la molécule, comme ceux de l'être tout entier, sont, à la façon de nos instruments de mécanique, de nos piles, de nos aimants, de nos prismes, de véritables machines directrices qui, modifiant l'énergie dans sa forme, jamais dans sa quantité, et la transformant suivant leur structure propre, la font ainsi passer par une succession régulière d'actes physico-chimiques de nutrition, d'accroissement, de conservation, de reproduction que nous nommons l'*état de vie*. A ces manifestations viennent s'ajouter, chez les animaux supérieurs, ce que nous appellerons avec Spinosa, *la vue intérieure*, c'est-à-dire ce *sens intime* qui nous donne la connaissance des impressions reçues, de leur forme, de l'ordre de leur succession, et l'aptitude à en voir les rapports, quelquefois les causes et l'enchaînement, phénomènes mystérieux de la conscience et de la pensée qui échappent à la fois à l'expérimentation et à la mesure et qui font partie du domaine métaphysique que nous ne devons pas aborder ici.

INDEX ALPHABÉTIQUE

33650 — PARIS, IMPRIMERIE GÉNÉRALE LAHURE
9, RUE DE FLEURUS, 9.